

**Aus der Laboratoriumsgruppe für Mykologie und
bakteriologisch-serologische Diagnostik des
Robert Koch-Institutes Berlin**

Leiter: Prof. Dr. med., Dr. med. vet. F. Staib

**SYSTEMISCHE SPROSSPILZMYKOSEN UND IHRE THERAPIE
SPROSSPILZE IN BERLIN UND IHRE EMPFINDLICHKEIT
GEGEN 5-FLUORCYTOSIN**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
THOMAS ABEL
aus Berlin**

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0057

Aus der Laboratoriumsgruppe für Mykologie und
bakteriologisch-serologische Diagnostik des
Robert Koch-Institutes Berlin

Leiter: Prof. Dr. med., Dr. med. vet. F. Staib

Systemische Sproßpilzmykosen und ihre Therapie
Sproßpilze in Berlin und ihre Empfindlichkeit
gegen 5-Fluorcytosin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Abel
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med., Dr. med. vet. F. Staib

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Alexander

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin



Promoviert am: 3. 5. 1977

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Material und Methoden	3
2.1 Isolierung und Identifizierung von Sproßpilzen	3
2.2 Sproßpilzstämme	3
2.3 Nährböden	6
2.4 Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber 5-Fluorcytosin	8
2.5 Anmerkungen zu den Grundlagen der antimykotischen Therapie mit 5-Fluorcytosin	10
3. Ergebnisse	26
3.1 Sproßpilze aus dem Sputum Lungenkranker und ihre Empfindlichkeit gegenüber 5-Fluorcytosin	26
3.2 Die Empfindlichkeit von Sproßpilz-Isolaten aus Sektionsgut gegenüber 5-Fluorcytosin	31
3.3 Sproßpilze aus dem Herzblut von Leichen und ihre 5-Fluorcytosin-Empfindlichkeit	44
3.4 Sepsis durch <u>C. albicans</u> und <u>C. tropicalis</u> . Mikrobiologische Verfolgeuntersuchung zur Diagnostik und Therapie	45
3.5 Empfindlichkeit von 4 Referenzstämmen der Gattungen <u>Candida</u> und <u>Torulopsis</u> gegenüber 5-Fluorcytosin	72
4. Diskussion	73
5. Zusammenfassung	81
6. Literaturverzeichnis	83
7. Danksagungen	96
8. Lebenslauf	98

1. Einleitung und Problemstellung

Als Voraussetzung für eine gezielte und erfolgreiche Therapie der Mykosen bedarf es des Wissens um die Biologie der Erreger, um die klinische Symptomatik und um eine entsprechende Diagnostik. Da es erst in den letzten 20 Jahren zu einer deutlichen Zunahme der Sproßpilzmykosen gekommen ist, haben die Kenntnisse über diese Infektionskrankheiten, ihre Erreger und die Therapie nur begrenzt Eingang in die Kliniken und die dazugehörigen Laboratorien für Mikrobiologie und Pathologie gefunden.

Der Grund für diese Zunahme liegt in der Veränderung der ökologischen Situation auf den Schleimhäuten des Menschen zugunsten der Pilze (81, 104). Diese Floraverschiebung findet vorwiegend beim hospitalisierten Patienten unter antibiotischer Therapie statt (82, 84, 104). Weitere Veränderungen im Erreger-Wirt-Verhältnis sind notwendig, damit es zu einer Mykose kommen kann. So geben beim Wirt Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Eingriffe in die Immunabwehr (cytostatische und immunsuppressive Therapie) und beim Erreger gattungs-, art- und stammspezifische Eigenschaften der zur Ansiedlung gelangten Pilze den Ausschlag (12, 72, 79, 103). Diese biologischen Unterschiede fordern eine genaue Identifizierung der Pilze, um sie pathogenetisch beurteilen zu können (31, 39, 40, 86, 87). Da die Zahl der möglichen Sepsiserreger unter den Pilzen begrenzt ist, stehen hier nur wenige Sproßpilzarten im Hinblick auf Therapie und Prophylaxe zur Diskussion (12, 31, 32, 72, 79, 84, 85, 88, 93).

Obwohl diese Arten seit langem bekannt sind, bereitet das therapeutische Vorgehen, treten sie als Sepsiserreger auf, immer noch große Schwierigkeiten. Zum einen handelt es sich meistens um Patienten mit mehreren schweren Grunderkrankungen, die eine differenzierte Therapie erfordern, zum anderen stand bis vor kurzem für diese Fälle nur Amphotericin B als heute noch wirksamstes Antimykotikum zur Verfü-

gung. Wegen seiner schweren Nebenwirkungen und seiner schwierigen Handhabung fand es in der Klinik oft nur als ultima ratio in verzweifelten Fällen Anwendung (3, 10, 46, 66, 70, 72, 97, 103). Deshalb verdienen die Entwicklung und der Einsatz besser verträglicher und leichter anwendbarer Antimykotika besonderes Interesse.

In diesem Zusammenhang stellte 5-Fluorcytosin (5-FC), das bei seiner Einführung 1975 in Deutschland bereits acht Jahre überwiegend erfolgreich in den USA klinisch erprobt worden war (96), eine wertvolle Bereicherung für die Therapie der systemischen Sproßpilzmykosen dar. Es wird per os zugeführt, ist gut zu steuern, erreicht schnell hohe Blut- und Gewebsspiegel und zeigt nur geringe Nebenwirkungen, die dosisabhängig und reversibel sind (70).

Erfreulicherweise umfaßt das Wirkungsspektrum des 5-FC die Sproßpilzgattungen, die bei uns am häufigsten als Erreger von systemischen Mykosen in Frage kommen (14, 31, 32, 67, 70, 88, 93). Besondere Beachtung verdient das Auftreten der primären und sekundären Resistenz von Sproßpilzstämmen gegenüber diesem Antimykotikum. Deshalb erschien es uns zweckmäßig, bei der Einführung dieses Präparates eine Erhebung über die art- und stammspezifische 5-FC-Empfindlichkeit der bei uns klinisch aktuellen Sproßpilzarten durchzuführen. Als hierfür relevantes Untersuchungsgut wählten wir 1.) den chronisch lungenkranken hospitalisierten Patienten, 2.) Sproßpilzstämmen aus Sektionsmaterial in der Klinik Verstorbener, 3.) Leichenblut, durch Herzpunktion gewonnen. An fünf ausgesuchten klinischen Fällen mit septischen Verläufen wird zu den Problemen der Diagnostik und der Therapie systemischer Sproßpilzmykosen Stellung genommen.

2. Material und Methoden

2.1 Isolierung und Identifizierung von Sproßpilzen:

Im Rahmen einer Studie über Vorkommen und Verbreitung von Pilzen im Sputum Lungenkranker (47) bei gleichzeitiger Suche nach präzipitierenden Antikörpern gegen hier nachweisbare Pilze der Gattung Candida und Aspergillus prüften wir die Empfindlichkeit der fraglichen Erreger einer Sproßpilzmykose gegen 5-FC.

Für die vorliegende Untersuchung wählten wir Sputum von 37 Patienten mit auffälligen serologischen Befunden aus. Die Sputen wurden mikroskopisch und kulturell untersucht. Die Anzucht der Pilze erfolgte auf Sabouraud-Dextrose-Agar bei 37 °C für drei Tage. Die 55 isolierten Stämme identifizierten wir nach den Angaben von LODDER und KREGER-VAN RIJ (39) und LODDER (40) durch Prüfung der Fermentation und Assimilation verschiedener Kohlenstoff- und Stickstoffquellen neben der morphologischen Beurteilung hinsichtlich Wuchsform und Askosporenbildung (s. Abbildung 1 und 2).

Ebenso gingen wir bei den Stämmen aus dem Herzblut von Leichen und bei dem Untersuchungsmaterial der aufgeführten klinischen Fälle vor.

2.2 Sproßpilzstämme:

Die Gesamtheit der untersuchten Stämme setzt sich aus den im folgenden aufgeführten 5 Gruppen zusammen:

2.2.1 Sproßpilze aus dem Sputum Lungenkranker:

55 Sproßpilz-Isolate aus dem Sputum 37 Lungenkranker bilden die erste Gruppe. Zusätzlich wird ein weiterer klinischer Fall mit zwei verschiedenen Sproßpilzarten im Sputum beschrieben.

2.2.2 Sproßpilzstämme aus Sektionsgut:

Die zweite Gruppe besteht aus 695 Stämmen von Arten der Gattungen Candida, Torulopsis, Cryptococcus, Trichosporon, Saccharomyces. Diese Stämme wurden im Rahmen einer breit angelegten pathologisch-histologischen und mikrobiologischen Studie (4, 22, 71) aus dem Sektionsmaterial 121 unausgesuchter Leichen isoliert, wobei jeweils Herz, Lunge, Leber, Ösophagus, Darm, Pankreas, Milz und Niere bearbeitet wurden. Zur Gattung Candida gehören 401 Stämme, und zwar C. albicans mit 249 Stämmen, C. tropicalis mit 116 Stämmen, C. pseudotropicalis mit 16 Stämmen, C. parapsilosis mit 8 Stämmen, C. reukaufii mit 5 Stämmen, C. tenuis mit 3 Stämmen, C. krusei mit 2 Stämmen und C. guilliermondii mit 2 Stämmen. Die 234 Stämme der Gattung Torulopsis setzen sich aus 227 Stämmen T. glabrata, 5 Stämmen T. inconspicua und 2 Stämmen T. famata zusammen. Die Gattung Cryptococcus ist mit einem Stamm der Art C. neoformans vertreten. 28 Stämme T. capitatum, 7 Stämme T. cutaneum und 2 nicht weiter differenzierte Trichosporon-Stämme ergeben 37 Stämme der Gattung Trichosporon. 22 Stämme der Gattung Saccharomyces teilen sich in 11 Stämme S. chevalieri, 5 Stämme S. lactis, 2 Stämme S. fragilis und 2 nicht weiter differenzierte Stämme auf (siehe auch Tabelle 2).

2.2.3 9 Sproßpilzstämme aus dem Herzblut von Leichen:

In der dritten Gruppe befinden sich 9 Stämme, die aus dem Herzblut von Leichen isoliert worden waren. Dazu wurde im Rahmen der oben angeführten Studie bei 40 Leichen (Fall Nr. 73, 74, 76 - 87, 91 - 97, 99 - 104, 106 - 108, 112 - 121) nach steriler Eröffnung des Herzbeutels das rechte Herz punktiert (hierüber wird getrennt veröffentlicht).

2.2.4 Klinische Sproßpilz-Isolate von 5 Patienten mit einer Sproßpilz-Sepsis:

Die Stämme der vierten Gruppe stammen aus den verschiedensten klinischen Untersuchungsmaterialien und z. T. auch aus dem Sektionsmaterial von 5 Patienten mit einer Sproßpilz-Sepsis (88).

2.2.5 4 Referenzstämme der Gattung Candida und Torulopsis:

Als Kontrollstamm bei der Durchführung des Agar-Diffusionstests zur Bestimmung der 5-FC-Empfindlichkeit benutzen wir den C. albicans-Stamm CBS 2730.

Außerdem wurden folgende Referenzstämme getestet:

C. tropicalis CBS 94, C. pseudotropicalis CBS 607, T. glabrata CBS 138.

2.3 Nährböden:

2.3.1 Sabouraud-Dextrose-Agar:

Aqua dest. 1000 ml, Dextrose 40 g, Bacto-Pepton (Difco Nr. 3118) 10 g, Agar 15 g; 20 Min. im Dampftopf, anschließend 15 Min. bei 110 °C. Zur Unterdrückung störenden Bakterienwachstums erhält der Nährboden nach Abkühlung auf 50 °C als Antibiotikazusatz Streptomycinsulfat (40 E/ml) und Penicillin G (20 E/ml). Das Ganze wird gut gemischt und in Petrischalen oder Röhrchen gegossen.

Dieser Agar dient in Schrägagar-Röhrchen zur Aufbewahrung der oben beschriebenen Stämme und in Petrischalen (Durchmesser 85 mm) zur Herstellung der Subkulturen als Vorbereitung für den Agar-Diffusions-test (108).

2.3.2 Yeast-Morphology-Agar (Difco Nr. 0393-15, Detroit, Michigan) (2, 28, 73, 108):

Stickstoffquellen:

Ammonium-Sulfat	3,5 g
L-Asparagin	1,5 g

Kohlenstoffquellen:

Dextrose	10,0 g
l-Histidin monohydrochlorid	10 mg
d l-Methionin	20 mg
d l-Tryptophan	20 mg

Vitamine:

Biotin	2	/µg
Calciumpantothenat	400	/µg
Folsäure	2	/µg
Inosit	2000	/µg
Niacin	400	/µg
p-Aminobenzoessäure	200	/µg
Pyridoxinhydrochlorid	400	/µg
Riboflavin	200	/µg
Thiaminhydrochlorid	400	/µg

Spurenelemente:

Borsäure	500	/µg
Kupfersulfat	40	/µg
Kaliumjodid	100	/µg
Eisenchlorid	200	/µg
Mangansulfat	400	/µg
Natriummolybdat	200	/µg
Zinksulfat	400	/µg

Salze:

Kaliumdihydrogenphosphat	1,0 g
Magnesiumsulfat	0,5 g
Natriumchlorid	0,1 g
Calciumchlorid	0,1 g
Agar	18,0 g

Dieser Agar dient zur Ausführung des Agar - Diffusionstests für die Bestimmung der 5-FC-Empfindlichkeit. Er wird jeweils für jede Untersuchungsserie frisch hergestellt. Dabei werden 35 g der Trockensubstanz in 1000 ml Aqua dest. aufgelöst und 15 Min. bei 110 °C steri-

lisiert. Von dem auf ca. 45 °C abgekühlten Agar werden jeweils 20 ml in eine Petrischale (Durchmesser 85 mm) gegossen. Nach dem Erstarren werden die Platten 1 Stunde bei 37 °C getrocknet. Das Medium kommt in dieser Form bei allen zu prüfenden Sproßpilzen mit Ausnahme der Spezies *C. neoformans* zur Anwendung (vergleiche S. 9).

2.4 Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber 5-FC

Wir benutzten den Agar-Diffusionstest (Disc-Test) zur Empfindlichkeitsprüfung von Sproßpilzen gegenüber 5-FC, da diese Methode (2, 41) vom Hersteller (5-Fluorcytosin: ANCOTIL, Firma Hoffmann-La Roche AG, 7889 Grenzach-Whylen) empfohlen wird (108) und dementsprechend Eingang in die Routine-Diagnostik der mikrobiologischen Laboratorien gefunden hat. Außerdem bestätigen mehrere Untersucher (2, 41) eine lineare Beziehung zwischen dem Hemmhof-Durchmesser und der minimalen Hemmkonzentration im Reihen-Verdünnungstest (siehe auch Anmerkungen zu den Grundlagen der antimykotischen Therapie mit 5-FC).

Die Stämme der Gruppen 1 - 3 wurden bis zur Bestimmung der 5-FC-Empfindlichkeit auf Sabouraud-Dextrose-Schrägagar bei 4 °C belassen, während wir die Stämme der Gruppe 4 sofort nach ihrer Isolierung testeten. Vor der Empfindlichkeitsbestimmung wurden die Stämme 24 Std. bei 37 °C auf Sabouraud-Dextrose-Agar angezüchtet. Mit einer dafür angefertigten Platin-Impföse (Durchmesser 2,5 mm) entnahmen wir jeweils ca. eine halbe Öse Kulturmaterial und achteten dabei genau darauf, daß die Öse nicht mit dem Medium in Berührung kam. Aus diesem Material stellten wir dann mit 5 ml einer 0,85 %igen NaCl-Lösung eine Aufschwemmung her (für *C. albicans* CBS 2730 ergab das eine Keimzahl von $20 \times 10^6/\text{ml}$), benetzten mit ihr einen sterilen Watteträger und führten diesen Watteträger über jeweils die Hälfte einer Platte mit Yeast-Morphology-Agar. Anschließend wurde ein 5-FC-Disc (Inhalt: 1 µg 5-Fluorcytosin, Durchmesser ca. 7 mm) mit abgeflammter Pin-

zette in die Mitte der beimpften, bereits getrockneten Fläche gelegt und leicht angedrückt. Die so beimpften und mit Discs beschickten Platten wurden dann für genau 24 Std. bei 37 °C bebrütet und anschließend sofort ausgewertet (s. Abbildung 3, 4, 7). Der Durchmesser der Hemmhöfe ließ sich am einfachsten auf der Plattenrückseite mit einem Stechzirkel abgreifen. Bei unscharf begrenzten oder entrundeten Hemmhöfen erhielt der kleinere Durchmesser den Vorzug. Hemmhöfe mit einem Durchmesser von 30 mm und darüber wiesen auf einen voll empfindlichen Stamm hin. Bei einem zumindest 10 mm großen Durchmesser (Disc-Durchmesser 7 mm) bis zu einem Wert von 29 mm wurde der Stamm als eingeschränkt empfindlich bezeichnet. Ließ sich überhaupt kein Hemmhof erkennen, galt der Stamm als resistent gegen 5-FC (108). Bei jeder Testserie führten wir den C. albicans-Stamm CBS 2730 als Kontrollstamm mit (86, 87). Dieser Stamm zeigt unter den angegebenen Bedingungen einen genau reproduzierbaren Hemmhof-Durchmesser von 30 mm (s. Abbildung 7).

Die Testanordnung wurde für C. neoformans modifiziert (83, 108). Yeast-Morphology-Agar wurde 2,5 µg/ml Thiamin hinzugesetzt und der pH-Wert auf 5 eingestellt.

Auf diesem Medium erfolgte die Anzucht und die Testung gleichermaßen bei 26 °C für 48 Stunden.

Die Ergebnisse wurden dann protokolliert.

2.5 Anmerkungen zu den Grundlagen der antimykotischen Therapie mit 5-FC

2.5.1 5-FC, seine Entwicklung und sein Wirkungsspektrum

1957 von DUSCHINSKY et al. (15) als prospektives Zytostatikum synthetisiert, zeigte 5-FC aber weder antineoplastische noch leukopenische Eigenschaften (20). Stattdessen konnten 1963 GRUNBERG et al. (20) seine selektive antimykotische Wirkung nachweisen. 1967 berichteten GRUNBERG et al. (21) über erste Behandlungserfolge bei systemischer Candida-Mykose und Cryptococcus-Meningitis. TASSEL et al. (94) konnten diese Erfahrungen bestätigen.

In den folgenden in vitro- und in vivo-Versuchen belegten verschiedene Autoren die gute antimykotische Wirkung von 5-FC gegen Stämme von C. albicans, C. neoformans und T. glabrata (24, 42, 49, 65, 67, 74, 76, 77, 78, 80, 95). Stämme von A. fumigatus erwiesen sich zumeist als nur eingeschränkt empfindlich (67, 68, 69, 73).

SCHOLER beschreibt in einer zusammenfassenden Arbeit 1970 (67) folgende Erreger als 5-FC-empfindlich:

Arten der Gattung Candida und Cryptococcus,
Arten der Gattung Aspergillus,
die verschiedenen Erreger der Chromomykose
(Phialophora, Cladosporium).

Weitere Untersuchungen (30, 78, 92) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

2.5.2 Zum Stoffwechselweg des 5-FC in der Pilzzelle

Auf GRENSON (19) und JUND und LACROUTE (33) gehen die ersten grundlegenden Arbeiten zum Metabolismus der Pyrimidine in der Pilzzelle zurück. - STAIB berichtet bereits 1962 über die wichtige Rolle des Pyrimidins bei der Kreatininverwertung durch C. neoformans (83).

Cytosin wird wie Uracil und Uridin durch spezifische Permeasen in die Pilzzelle transportiert, dort zu Uracil deaminiert und mit Phosphoribosylpyrophosphat unter Mitwirkung der Uridinmonophosphat-Pyrophosphorylase zum Uridinmonophosphat (UMP) synthetisiert. Nach der Umwandlung in Uridintriphosphat (UTP) wird diese Verbindung in die ribosomale und die transfer-Ribonucleinsäure (RNA) eingebaut. - Auch durch die Abspaltung der Ribose vom Uridin entsteht Uracil. Die dritte Möglichkeit stellt eine de-novo-Synthese dar, aus Carbamylphosphat und Asparaginsäure zur Orotsäure, zu deren Nucleotid und nach einer Decarboxylierung zum UMP (55). - Ist dieser Ablauf gestört, insbesondere die Uracilverwertung, wird die Aktivität der Permeasen gedrosselt oder auch die de-novo-Synthese von UMP gebremst. Versagt diese Gegensteuerung, kann die Pilzzelle Uracil und Uridin sezernieren und so ein Überlaufen verhindern.

Dieser Stoffwechselweg steht auch den fluorierten Pyrimidinen, wie dem 5-FC, offen (33).

JUND und LACROUTE (34) unterscheiden bei ihren Untersuchungen an *S. cerevisiae* mehrere für die Resistenz gegen 5-FC verantwortliche Mechanismen: Störungen der Aktivität a) der Cytosin-Permease, b) der Cytosin-Deaminase, c) der UMP-Pyrophosphorylase und d) eine Zunahme der de-novo-Synthese durch Aktivierung der Asparaginsäure-Transcarbamylase und der Carbamyl-Phosphatase bei gleichzeitiger Hemmung der Cytosin-Permease. Als möglicher weiterer Resistenzmechanismus wird die vermehrte Aktivität der Phosphoribosyl-Py-

rophosphorylase und der Decarboxylase im Rahmen der de-novo-Synthese erwogen (34).

Abweichende Befunde, an C. neoformans erhoben (6), warnen davor, Ergebnisse ohne Vorbehalt auf andere Spezies zu übertragen.

In einer Untersuchung an C. albicans und T. glabrata-Stämmen, unterschiedlich empfindlich gegen 5-FC, stellten NORMARK und SCHÖNEBECK (49) mit zunehmender Resistenz gegen fluorierte Pyrimidine einen Aktivitätsrückgang der UMP-Pyrophosphorylase fest. Gleichzeitig konnten sie bei den resistenten Mutanten eines C. albicans-Stammes keinen Aktivitätsverlust für die Cytosin-Permease und die Cytosin-Deaminase und keine Exkretion von Pyrimidinen nachweisen.

SCHOLER (66) und POLAK und SCHOLER (52, 53) berichteten über einen deutlicheren antagonistischen Effekt von Cytosin und Uridin im Vergleich zu Uracil gegenüber der fungistatischen Wirkung des 5-FC und über ähnliche Unterschiede der fluorierten Verbindungen von Cytosin, Uridin und Uracil in ihrer jeweiligen fungistatischen Wirkung. Diese Differenzen bei Antagonismus und Fungistase finden bei Cytosin und Uracil ihre Erklärung in der unterschiedlichen Aktivität der jeweiligen Permease, während Uridin als Antagonist den Schritt von 5-FC zum 5-FUMP stört. Adenin, der stärkste Antagonist gegen 5-FC unter den Purinen, hat wahrscheinlich einen ähnlichen Angriffspunkt wie Cytosin.

Die fluorierten Pyrimidine benutzen also denselben Stoffwechselweg wie die nicht fluorierten, bei denen aber der enzymatische Umsatz deutlich höher liegt.

Zwischen dem Einbau von 5-FUTP in die RNA als Vorbedingung für die fungistatische Wirkung von 5-FC und der Wachstums hemmung besteht eine direkte quantitative Beziehung. So weist die Transportfähigkeit der transfer-RNA, bei der ein Anteil von 50 % durch 5-Fluoruracil ersetzt

worden ist, deutlich quantitative Unterschiede für einige Aminosäuren auf. Als Folge ergeben sich daraus neben einer allgemeinen Störung der Proteinsynthese und einer Bildung von abnormen Proteinen möglicherweise auch eine Einschränkung der Desoxyribonucleinsäure (DNA)-Synthese.

POLAK (50) beobachtete eine quantitative Verschiebung beim Einbau von Aminosäuren in Proteine und bei den Konzentrationen des Aminosäure-Pools, der ebenso wie der Gesamtpool - mit allen organischen Bestandteilen der Zelle - deutlich vergrößert ist. Insgesamt verlangsamte sich die exponentielle Wachstumsphase unter 5-FC-Einwirkung. Weitere Experimente (55) zum Stoffwechsel des 5-FC ergaben, daß Uracil bis zu 28 % in der ribosomalen und bis zu 44 % in der transfer-RNA durch die fluoridierte Verbindung ersetzt wird. Andere fluoridierte Pyrimidine waren in der RNA nicht nachweisbar.

An 46 klinischen Isolaten von C. albicans wurden als Ursache für die unterschiedlich abgestufte Empfindlichkeit verschiedene Resistenzmechanismen nachgewiesen (55). Nach der Zuordnung zu den Antigengruppen nach HASENCLEVER et al. (25) fanden sich in der Gruppe A 30 Stämme, davon 23 5-FC-empfindlich, und in der Gruppe B 16 Stämme, darunter nur 2 empfindliche, die ein besonderes Defizit an UMP-Pyrophosphorylase aufwiesen. Insgesamt ist der Einbau von fluoridierten Pyrimidinen bei empfindlichen Stämmen der Gruppe A umfangreicher als bei entsprechenden Stämmen der Gruppe B.

Die große Anzahl der unterschiedlich resistenten Stämme beruht auf der Vielfalt der Resistenzmechanismen, die zumeist unabhängig voneinander durch one-step-Mutation entstehen und genetisch stabil sind (6). Die Resistenzfrequenz gibt darüber Aufschluß, wieviel Kolonien bei einer bestimmten Konzentration des Antimykotikums im Verhältnis zur Koloniezahl beim unbeeinflussten Wachstum nachweisbar sind. Sie nimmt zu bei fallender Konzentration des Agens, hier des 5-FC. Deshalb darf

der Serumspiegel eine Konzentration von 25 $\mu\text{g/ml}$ nicht unterschreiten, da die Zahl der resistenten Mutanten bei einer 5-FC-Konzentration zwischen 25 $\mu\text{g/ml}$ und 500 $\mu\text{g/ml}$ unverändert bleibt (49).

Nach dem zeitlichen Auftreten unterscheidet man eine primäre und eine sekundäre Resistenz gegen 5-FC. Die sekundäre Resistenz tritt im Zusammenhang mit einer antimykotischen Therapie auf (6), vermehrt bei der Zunahme der Erreger im Wirt und der Resistenzfrequenz des Stammes, vermindert aber bei steigender 5-FC-Konzentration und zunehmender Abwehrkraft des Wirtes. Der Wirt-Faktor spielt eine wichtige Rolle bei schweren Krankheitsverläufen wie der Candida-Endocarditis oder der Cryptococcus-Meningoencephalitis. Resistente Stämme können nach Absetzen der Therapie noch für einige Monate auf der Schleimhaut verbleiben, werden dann aber von der 5-FC-empfindlichen Flora durch deren höhere Wachstumsrate verdrängt.

Primär resistente Stämme haben noch keinen Kontakt mit 5-FC gehabt. Nach einer Aufstellung von SCHOLER und POLAK (55) für C. albicans schwankt ihr Auftreten für das jeweilige Kollektiv zwischen 0 und 42 % (s. auch Tabelle 15, Seite 75). Diese Stämme zeigen dieselben Abstufungen in der Resistenz und dieselben biochemischen Defekte wie die sekundär resistenten. Nur bei C. albicans bietet sich bis jetzt eine Erklärung für die primäre Resistenz in der antigen-abhängigen Aufteilung (25) in zwei Gruppen an, wobei die Gruppe B eine verminderte Aktivität der UMP-Pyrophosphorylase aufweist (55).

Ein elektronenmikroskopisches Korrelat zur Resistenzentwicklung bei C. albicans beschreiben MONTPLAISIR et al. (48). Bei einem 5-FC-empfindlichen Stamm, mit Trypsin inkubiert, tritt bereits nach 2 Stunden eine Resistenz gegen 5-FC auf. Gleichzeitig verschwindet eine elektronendichte Schicht aus Ringen und Granula im inneren Anteil der Zellwand. Nach einer weiteren Inkubation von 12 Stunden im Nährmedium ist diese Schicht wie auch die Empfindlichkeit gegen 5-FC wiederherge-

stellt. In diesem Zusammenhang sei auf die Beobachtung von STAIB (86) verwiesen, daß Nystatin im Proteolyse-Kulturfiltrat von C. albicans seine antimykotische Wirkung verliert.

2.5.3 Metabolismus von 5-FC in der Säugetier-Zelle

Vor dem Einsatz von 5-FC in der Humanmedizin mußte außerdem geklärt werden, ob diese Substanz beim Säugetier bzw. beim Menschen abgebaut wird. KOECHLIN et al. (37) konnten nach oraler Zufuhr von 5-FC, in 2C-Stellung radioaktiv markiert, beim Menschen im Unterschied zu Ratten keine Metaboliten nachweisen. Auch WADE et al. (101) gelang mit einer ähnlichen Versuchsanordnung kein entsprechender Nachweis beim Menschen. POLAK et al. (56) verwendeten für die Suche nach Metaboliten und für die Toxizitätsprüfung an Säugetieren und am Menschen in 6C-Stellung radioaktiv markiertes 5-FC. Dadurch werden andere Metaboliten gebildet. Die Metabolisierungsrate war mit 0,5 % für den Menschen am geringsten; auch die Ergebnisse der Toxizitätsprüfung lagen für den Menschen am günstigsten. Es läßt sich aber kein sicherer Zusammenhang zwischen der Metabolisierungsrate und den toxischen Wirkungen bei 5-FC-Gabe feststellen, obwohl intaktes 5-FC als nicht toxisch gilt.

Für den Einbau von 5-FC oder seinen Derivaten in die menschliche RNA gibt es keinen Anhalt. SCHÖNEBECK et al. (64) gelang es auch nicht, eine Retention von 5-FC im menschlichen Körper nachzuweisen. LISKE und POLAK (unveröffentlicht, zitiert nach POLAK) fanden nach entsprechender Inkubation keine Radioaktivität in menschlichen Lymphozyten und Fibroblasten.

Im Rahmen einer antimykotischen Therapie mit Tagesdosen von 100 - 200 mg/kg Körpergewicht (KG) entstehen ca. 1 - 2 mg 5-Fluoruracil/kg KG/Tag (56). Diese Menge liegt schon im Bereich der Toxizitäts-

schwelle. Leukopenie und Thrombozytopenie, zu 4 % unter einer 5-Fluoruracil-Therapie beobachtet (FERNEX, im Druck, zitiert nach POLAK), fanden durch die Entstehung des 5-Fluoruracils eine mögliche Erklärung.

2.5.4 Pharmakokinetik des 5-FC beim Menschen

Eine für die Therapiedurchführung wichtige Eigenschaft des 5-FC stellt die gute enterale Resorption von über 90 % dar (64). Innerhalb der ersten zwei Stunden nach peroraler Einnahme von 2 g werden Blutspiegel von 30 - 40 $\mu\text{g/ml}$ gemessen. In der 2. - 8. Stunde liegen sie bei ca. 20 $\mu\text{g/ml}$ und in der 10. Stunde noch über 10 $\mu\text{g/ml}$. Es bestehen also auch nach 6 - 10 Stunden noch therapeutisch relevante Blutspiegel. Die entsprechenden Gewebsspiegel lassen sich auf 10 - 20 % der Blutspiegel schätzen (37). Diese guten Diffusionseigenschaften bestätigen die Angaben zum Liquorspiegel (73) von 8 - 20 $\mu\text{g/ml}$ bei einem Serumspiegel von 10 - 30 $\mu\text{g/ml}$ (Tagesdosis 100 mg/kg KG) und zum 5-FC-Spiegel im Kammerwasser des Auges (59) von 10 $\mu\text{g/ml}$ bei einem Blutspiegel von 50 $\mu\text{g/ml}$ (Tagesdosis 200 mg/kg KG). Messungen für die Halbwertszeit von 5-FC, auf den Serumspiegel bezogen, ergeben Werte von 4,9 - 8,2 Std. (37) und einen Mittelwert von 2,89 Std. (64), wobei SCHÖNEBECK et al. die Halbwertszeit des Serumspiegels für einen Menschen mit normaler Nierenfunktion auf 2,5 - 6 Std. schätzen. Auf die Eliminierung bezogen, geben KOECHLIN et al. (37) Halbwertszeiten von 3,5 - 8 Std. und WADE und SUDLOW (101) einen Mittelwert von ca. 6 Std. an. Der Anteil der renalen Ausscheidung liegt bei ca. 90 % (37, 101) der eingenommenen 5-FC-Menge. Der entsprechende Anteil im Stuhl beträgt bis zu ca. 10 % (37). Im CO_2 der Ausatemungsluft läßt sich bei Verwendung von radioaktiv markiertem 5-FC keine Radioaktivität nachweisen (37).

Die Angaben für die Halbwertszeiten des 5-FC , bezogen auf den Serumspegel und die renale Eliminierung, belegen den engen Zusammenhang zwischen Serumspegel und renaler Clearance für 5-FC (37), die deutlich unter der Inulin-Clearance liegt (101). Da 5-FC nicht an das Serumweiß gebunden ist, wird es frei filtriert. Bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 4 mg/Min. besteht eine etwa gleichgroße Urinexkretion. Darüberhinaus kommt es wahrscheinlich zu einer passiven Reabsorption im Tubulus.

Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz kann es in Extremfällen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit um ein Hundertfaches kommen (64). In solchen Fällen beläßt man die Einzeldosis in ihrer ursprünglichen Größe und verlängert die Dosis-Intervalle entsprechend der Kreatinin-Clearance. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/Min. muß eine aktuelle Serumspegel-Bestimmung vorgenommen werden.

2.5.5 Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MIC), der minimalen fungiziden Konzentration (MFC) und des aktuellen 5-FC-Spiegels in Körperflüssigkeiten

Standardisierte in vitro-Methoden sind notwendig, um zu reproduzierbaren Ergebnissen für die Empfindlichkeit von Gattungen und Arten, im klinischen Einzelfall auch von einem Stamm, gegen das entsprechende Antimykotikum zu kommen.

SHADOMY (73) führte für diese Untersuchungen ein synthetisches, antagonistenfrees Medium mit definierten Stickstoffquellen ein, das Yeast-Nitrogen-Base-Medium (Difco), dem er L-Asparagin und Dextrose hinzusetzte. Außerdem beschrieb er eine Agar-Diffusionsmethode zur Ermittlung der 5-FC-Konzentration in Körperflüssigkeiten. - Für empfindliche C. neoformans-Stämme ermittelte er eine MIC von 0,46 - 3,9

$\mu\text{g/ml}$ und eine MFC von 3,9 - 15,6 $\mu\text{g/ml}$, für entsprechende C. albicans-Stämme eine MIC von 0,46 - 3,9 $\mu\text{g/ml}$ und eine MFC von 15,6 $\mu\text{g/ml}$ und höher. A. fumigatus wurde bei Konzentrationen von 50 - 100 $\mu\text{g/ml}$ nur teilweise gehemmt.

Weitere Untersuchungen (28) belegen ebenfalls die Wichtigkeit eines definierten, synthetischen Testmediums mit konstantem Wert als Nährstoffquelle neben einem festgelegten pH-Wert. Andere Untersucher (7) verweisen auf definierte Inkubationszeiten und-temperaturen bei standardisiertem Inokulum als Voraussetzung für vergleichbare Resultate.

MARKS und EICKHOFF (41) beschrieben neben drei Verdünnungsmethoden zur Empfindlichkeitsbestimmung - der Methode im flüssigen oder im halbfesten Medium und der Mikrotiter-Methode - auch einen Agar-Diffusionstest (Disc-Test). Bei Discs, mit 1 μg 5-FC beladen, kommt es zu optimal bestimmbaren Hemmhöfen, deren Durchmesser signifikant ($p = < 0,01$) mit den MIC-Werten, durch die Verdünnungsmethode ermittelt, korrelieren. Dieser Disc-Test eignet sich wegen seiner einfachen Durchführung, seiner ausreichenden Genauigkeit und Reproduzierbarkeit besonders gut als Routinemethode für die Bearbeitung von klinischem Untersuchungsmaterial (2, 41).

Um eine Aussage zum Grad der Empfindlichkeit bzw. der Resistenz zu ermöglichen, muß der Grenzbereich definiert werden. Dieser Bereich wird durch den Serumspiegel bestimmt, der durch therapeutisch vertretbare Dosen erreicht werden kann (s. auch Ausführungen zum Metabolismus - S. 15 - und zur Pharmakokinetik - S. 16-). Er liegt bei den verschiedenen Autoren (24, 30, 41, 100) entsprechend den unterschiedlichen Verdünnungsstufen für die MIC bei ca. 20 - 60 $\mu\text{g/ml}$.

2.5.6 Klinische Erfahrungen mit 5-FC

Nachdem GRUNBERG et al. (21) über den günstigen Verlauf einer 5-FC-Therapie in 14 Fällen von systemischer C. albicans-Infektion und in einem Fall einer C. neoformans-Meningitis berichtet hatten, kam es zu zahlreichen Veröffentlichungen (5, 9, 11, 13, 16, 17, 29, 30, 38, 45, 58, 59, 61, 62, 63, 92, 94, 98, 100, 102) über den meist erfolgreichen Einsatz von 5-FC bei tiefen Mykosen. So wurden Patienten behandelt, bei denen C. albicans als Erreger einer Sepsis (16, 94, 100), einer Endocarditis (17, 30, 58), Endophthalmitis (59, 100), Meningitis (100) aber auch als Erreger von Infektionen des Respirations- und Digestionstraktes (5, 38, 63, 92) und der Harnwege (11, 63) isoliert werden konnte. Günstige Ergebnisse wurden auch für die Anwendung bei Infektionen der Lunge (13, 17) und des Zentralnervensystems (13, 17, 98) durch C. neoformans beschrieben. Ebenso kam 5-FC bei vereinzelt Fällen einer systemischen Torulopsis-Infektion (100, 102) zum erfolgreichen Einsatz. Bei der Therapie der Chromomykose (67, 100) gilt 5-FC als das Mittel der ersten Wahl. Bei Infektionen durch A. fumigatus wird 5-FC nur gegen die invasive Form dieser Erkrankung (100) eingesetzt. Bei einem Teil der hier aufgeführten Patienten war bereits ein erfolgloser Therapieversuch mit Amphotericin B vorausgegangen.

In den Fällen, in denen die Therapie mit 5-FC nicht angesprochen hatte oder es zu einem Rückfall gekommen war, wurden jeweils verschiedene Ursachen für den Mißerfolg in Betracht gezogen. So war die Therapie mit zu geringen Dosen (92) oder über einen zu kurzen Zeitraum durchgeführt worden (98), es trat eine Entwicklung zur sekundären Resistenz auf (5, 9, 11, 17, 29, 100) oder das Medikament konnte den Infektionsherd wegen einer gestörten Diffusion nicht erreichen (92). Es besteht auch die Möglichkeit, daß eine 5-FC-Therapie bei gleichzeitigem Einsatz eines anderen Medikamentes mit antagonistischer Wirkung erfolglos bleibt. HOLT und NEWMAN (30) beschrieben einen Fall, in dem

Cytosin-Arabinosid, wegen eines M. Hodgkin gegeben, die Wirkung von 5-FC aufhob.

Der heute empfohlenen Dosierung von 100 - 150 - 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (70, 108), liegen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des 5-FC (19, 33, 34, 50, 55) und zu seiner Pharmakokinetik beim Menschen (37, 64) zugrunde. So ist das Unterschreiten eines Serumspiegels von 25 µg/ml zu vermeiden, da es sonst zu einer Zunahme der sekundär resistenten Mutanten kommt (64). Der Serumspiegel sollte aber auch Werte von 100 - 120 µg/ml nicht überschreiten (64, 70), da dann die Umwandlung in 5-Fluoruracil eine tägliche Menge von über 1 - 2 mg und damit den toxischen Bereich erreicht (56). Innerhalb dieses Dosierungsspielraums wird man sich bei Harnwegsinfektionen eher an der unteren Grenze bewegen, da es im Urin zu einer mehr als zehnfachen Konzentration gegenüber dem Serumspiegel kommt (30), beim Einsatz gegen eine Candida-Sepsis aber die höhere Dosierung wählen.

Die Tagesdosis wird entsprechend den Befunden zur biologischen Halbwertszeit (37, 64) in vier Einzeldosen in sechsstündigem Abstand verabreicht. Dazu stehen Tabletten mit 0,5 g Wirksubstanz zur Verfügung, für Problemfälle ist auch eine 1 %ige Ampullenlösung erhältlich (108). Bei Nierenfunktionsstörungen werden die Dosierungsintervalle entsprechend den verlängerten Halbwertszeiten der 5-FC-Eliminierung ausgedehnt. Diese Halbwertszeiten stehen in direkter Beziehung zur Kreatinin-Clearance (64, 101). Bis zu einer Kreatinin-Clearance von 40 ml/Min. hält der Patient das normale sechs-Stunden-Intervall ein, bei einer Clearance zwischen 40 und 20 ml/Min. nimmt er seine Einzeldosis alle 12 Stunden und bei einer Clearance zwischen 20 und 10 ml/Min. sogar nur alle 24 Stunden. Bei Werten unter 10 ml/Min., die dann auch eine Indikation zur Dialyse darstellen, richtet sich das therapeutische Vorgehen nach dem aktuellen 5-FC-Spiegel im Serum (64).

Für die Dauer einer 5-FC-Behandlung werden die verschiedensten Angaben gemacht. Bei der Beschreibung der ersten klinischen Erprobungen schwanken die Zeitangaben zwischen einer und sieben Wochen (21, 94). SCHOLER empfiehlt 1970 (67) bei einer Cryptococcus-Meningo-encephalitis eine Behandlungsdauer von bis zu drei Monaten, bei den übrigen Mykosen einen Zeitraum von 4 - 5 Wochen. Diese Angaben werden auch von anderen Autoren bestätigt (38, 100). 1976 modifiziert SCHOLER (70) seine ursprünglichen Empfehlungen und schlägt für den Regelfall eine Therapiedauer von 3 - 4 Wochen vor, da oft schon zwischen 2. und 4. Tag eine klinische Besserung festzustellen ist und die kulturellen Untersuchungen des Blutes nach der 1. Woche negativ verlaufen (16). Wenn der Erreger nachweisbar bleibt und sich das klinische Bild nicht bessert, muß die Therapie auch über die 6. Woche hinaus fortgeführt werden. SCHOLER empfiehlt dann den Wechsel von der Monotherapie zur Kombinationsbehandlung mit Amphotericin B, um die Entwicklung einer Sekundärresistenz zu vermeiden (70). Nur bei der Chromomykose kann wegen des langsamen Wachstums der Erreger 5-FC über einen Zeitraum von 2 bis 4 Monaten gegeben werden.

Die geringe Toxizität des 5-FC (56) wird als großer Vorteil gegenüber dem Amphotericin B (3, 10, 46, 97) betrachtet. Nach einer Literaturübersicht (18) waren bei ca. 85 % der mit 5-FC behandelten Patienten keinerlei Nebenwirkungen beobachtet worden. Neben vereinzellen Fällen von flüchtigen Hautmanifestationen (58) und Eosinophilien stehen vor allem drei Gruppen von Nebenwirkungen im Vordergrund, nach FERNEX (18) zu 6 % Störungen des Gastrointestinaltraktes und zu jeweils 5 % eine Beeinträchtigung der Hämatopoese und der Leberfunktion. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig, meist geringfügig und gehen nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen des Medikamentes wieder zurück. Bis 1976 wurden vier Todesfälle beschrieben, deren unmittelbare Ursache in einer 5-FC-Therapie bestand (45, 58, 61). In drei dieser vier Fälle (58, 61) bestand eine schwere Nierenfunktionsstörung aufgrund einer vorausgegangenen Amphotericin B-Behandlung, die bei zwei Patienten eine gesicherte Überdosierung verursachte (58).

Die gastrointestinalen Störungen treten nur bei oraler Zufuhr auf, sie bestehen in Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (16, 58, 92, 100). Die Depression der Hämatopoese ist an einer Leukopenie (21, 45, 58, 100) und Thrombozytopenie (45, 58) abzulesen, selten an einer Anämie (98) oder Pancytopenie (45, 58, 61). Die Beeinträchtigung der Leberfunktion zeigt sich in einer Erhöhung der Transaminasen (92, 98, 100), der Lactatdehydrogenase (58, 63), der alkalischen Phosphatase (11, 92), selten in einer Bilirubinerhöhung (16) oder einer Leberschwellung (92).

Als Indikation für eine Monotherapie mit 5-FC gelten in erster Linie Candida-Infektionen des Respirations- und Digestionstraktes, der Harnwege, und Fälle einer Candida-Sepsis ohne weitere Organmanifestationen, außerdem die Cryptococcose der Lunge. Alle anderen systemischen Mykosen, die einer längeren Behandlung bedürfen, weil bei ihnen vermehrt ein Rückfall und das Auftreten von Komplikationen droht, sollten einer Kombinationstherapie mit 5-FC und Amphotericin B zugeführt werden (70, 99).

2.5.7 Kombinationstherapie mit Amphotericin B und 5-FC

MEDOFF (43) berichtete 1971 als erster über die synergistische antimykotische Wirkung von Amphotericin B und 5-FC bei in vitro-Versuchen, wobei er eine Reduktion des Koloniewachstums mehrerer Sproßpilzstämmen mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegen beide Antimykotika beobachtet hatte. Bei der Prüfung dieser Kombination stand die Frage nach der größeren therapeutischen Effektivität (3) und dem geringeren Umfang der Nebenwirkungen gegenüber der Monotherapie mit Amphotericin B (3, 10, 46, 97) im Vordergrund.

Der Wirkungsmechanismus des Amphotericin B besteht darin, die Sterole in der Zellmembran zu binden (36, 106) und dabei nach neueren Erkenntnissen (1) Poren zu bilden, die eine erhöhte Permeation für

Glukose, Kalium, Aminosäuren und Phosphate ermöglichen. Darauf beruhen der therapeutische Effekt an der Pilzzelle und auch die Nebenwirkungen an der Säugetier-Zelle (3, 75). Außerdem erhöht Amphotericin B in subinhibitorischen Dosen die Permeation für 5-FC (43, 44, 54).

Kombinationen mit ähnlichen Wirkungsmechanismen sind aus der antibakteriellen Therapie bekannt, so die Kombination aus Penicillin und Streptomycin bei Infektionen durch Enterokokken (107). Aber nicht alle antibiotischen oder antimykotischen Kombinationen zeigen einen positiven Effekt, wie der Antagonismus zwischen Amphotericin B und Miconazol beweist (60).

Weitere in vitro-Versuche mit dieser Antimykotika-Kombination belegen eine noch deutlichere Reduktion des Koloniewachstums gegenüber der Wirkung durch die Einzelsubstanzen (44) und einen vermehrten Einbau von 5-FC in die RNA (44, 51, 54). Zusätzlich trat ein erheblicher Rückgang von resistenten Mutanten auf, bei C. albicans um 50 % und bei C. neoformans sogar um 100 % (54). Andere Untersuchungen zeigten neben synergistischen Effekten keine Wirkung oder einen antagonistischen Effekt bei Anwendung der Kombination. SHADOMY erklärt diese Ergebnisse (75) und ähnliche von anderen Autoren (23, 27) durch die Verwendung von unterschiedlichen Test-Medien. So kommt es beim Einsatz von Sabouraud-Dextrose-Medium zu einer Konkurrenz der hier vorhandenen Purine und Pyrimidine (27, 54) mit 5-FC um den Transport in die Pilzzellen und zu einer Erhöhung der MIC (57). In diesem Fall und bei Verwendung von 5-FC-resistenten Stämmen, deren Permease-Aktivität erniedrigt ist, läßt sich der synergistische Effekt durch Zugabe subinhibitorischer Dosen von Amphotericin B besonders gut demonstrieren (54).

In vivo-Untersuchungen bei der Cryptococcose und der Candidiasis der Maus bestätigen die synergistischen Eigenschaften der Kombinationsbehandlung durch eine geringere Resistenzentwicklung der verwendeten

Sproßpilzstämme (8), ein deutlich reduziertes Koloniewachstum in der kulturellen Untersuchung der Organe (54, 57) und eine verlängerte Überlebenszeit, bzw. eine vollständige Heilung der Versuchstiere (54, 75). POLAK und SCHOLER (54) beobachteten außerdem, daß bereits wenige Dosen Amphotericin B oder Nierenabszesse bei einer C. albicans-Mykose die renale 5-FC-Eliminierung verzögern, die biologische Halbwertszeit, auf den Serumspiegel bezogen, verlängern und den Serumspiegel erhöhen.

Über den klinischen Einsatz der Kombinationstherapie berichtet eine prospektive Studie (99) an 20 Patienten mit der klinischen Diagnose einer disseminierten Cryptococcose, die in 15 Fällen kulturell gesichert wurde. 12 Patienten konnten über einen Zeitraum von ca. 17 Monaten beobachtet werden. Davon wiesen 6 Patienten einen z. T. reversiblen Serum-Kreatinin-Anstieg auf, in 9 Fällen bestand eine hämatologische Komplikation, in erster Linie eine Thrombozytopenie, die nur in 3 Fällen sicher auf die 5-FC-Therapie zurückging. Drei Patienten mit einem abnormen Leberfunktionstest waren schon vor Therapiebeginn entsprechend erkrankt. Die Dosierung betrug für 5-FC 150 mg/kg KG/Tag und für Amphotericin B 20 mg/Tag, sie wurde über 6 Wochen gegeben. Das erklärte Ziel der Kombinationsbehandlung, eine höhere Effektivität bei kürzerer Behandlungsdauer, niedrigerer Dosierung und geringerer Toxizität, wurde für alle Punkte mehr oder weniger erreicht.

BENETT (unveröffentlicht, zitiert nach SCHOLER) schlägt eine ähnliche Tagesdosierung vor: 0,3 mg/kg KG Amphotericin B und 100 - 150 mg/kg KG 5-FC.

SCHOLER begrenzt die Therapiedauer für den Regelfall auf 6 Wochen (70).

Bei der Kombinationstherapie muß aber nach wie vor auf die nephrotoxische Wirkung des Amphotericin B (97) geachtet werden, um eine Kumulation des 5-FC und entsprechend zusätzliche Nebenwirkungen zu vermeiden (64). Die vier im Zusammenhang mit einer 5-FC-Therapie aufgetretenen Todesfälle wiesen alle auch eine vorausgegangene Amphotericin B-Behandlung in der Anamnese auf (45, 58, 61). Weitere Untersuchungen sind notwendig, um auszuschließen, daß die in der Kombination reduzierte Amphotericin B-Dosis eine ähnliche Kreatinin-erhöhung (bis 3,5 mg/100 ml) wie die volle Dosis verursacht (3) und so eine Verringerung der 5-FC-Dosis auf 70 mg/kg KG/Tag erforderlich macht (64).

Als Indikation für den Einsatz der Kombination führt SCHOLER (70) die Cryptococcus-Meningoencephalitis und die generalisierte Cryptococcose an, dazu die Candida-Meningitis, - Endophtalmitis, -Endocarditis und die invasive Aspergillose.

3. Ergebnisse

3.1 Sproßpilze aus dem Sputum Lungenkranker und ihre Empfindlichkeit gegenüber 5-FC

3.1.1 Identifizierung der Sputum-Isolate

Die Identifizierung der Sproßpilze (s. Abbildung 1 und 2) aus 37 Sputen ergab folgende Zusammensetzung der 55 Isolate:

<u>C. albicans</u>	30 Stämme
<u>C. tropicalis</u>	11 Stämme
<u>C. krusei</u>	1 Stamm
<u>T. glabrata</u>	13 Stämme

Wir finden also überwiegend drei Sproßpilzarten auf der Bronchialschleimhaut Lungenkranker. Der einmalige Nachweis von C. krusei muß wahrscheinlich als Kontamination durch Nahrungsmittel betrachtet werden.

3.1.2 Empfindlichkeit der Sputum-Isolate gegenüber 5-FC

Bei 55 Sproßpilzstämmen fanden wir 43 5-FC-empfindliche und 8 eingeschränkt empfindliche Stämme. Bei den 4 resistenten handelte es sich ausschließlich um C. tropicalis-Stämme (s. Tabelle 1).

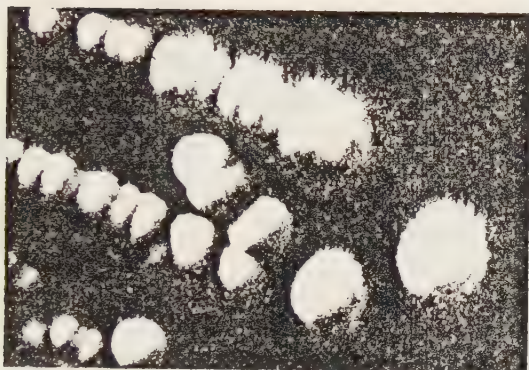


Abb. 1: Koloniebild von *C. tropicalis* nach 72 Stunden auf Sabouraud-Dextrose-Agar bei 26 °C.
Koloniedurchmesser ca. 2 - 3 mm



Abb. 2: Typische Wuchsform von C. tropicalis nach 72 Stunden bei 26 °C in der Objektträgerkultur auf Kartoffelwasser-Agar (Teil der Sproßpilzidentifizierung).
Ca. x 500

Tabelle 1: Zusammenstellung von 55 Sproßpilzstämmen aus dem Sputum von 37 Lungenpatienten nach Arten und 5-FC-Empfindlichkeit

Arten	gegen 5-Fluorcytosin			Gesamt- zahl
	empfind- lich	einge- schränkt empfindlich	resistent	
<i>C. albicans</i>	25	5		30
<i>C. tropicalis</i>	6	1	4	11
<i>C. krusei</i>		1		1
<i>T. glabrata</i>	12	1		13
	43	8	4	55

3.1.3 Beispiel für eine mikrobiologische Sputum-Untersuchung im Rahmen der Routine-Diagnostik

Bei dem 49-jährigen Patienten M. F., der wegen einer offenen Lungentuberkulose bereits drei Monate stationär tuberkulostatisch behandelt wurde, trat ein Spontanpneumothorax auf. Wir konnten bei mehreren Untersuchungen seines Sputums folgenden bakteriologisch-mykologischen Befund erheben, wobei auf den nochmaligen Nachweis von M. tuberculosis wegen der veränderten Fragestellung verzichtet wurde:

vereinzelt Mund- und Rachenflora
massenhaft Staphylococcus aureus
massenhaft C. albicans (5-FC-empfindlich)
und C. tropicalis (5-FC-resistent)
reichlich Aspergillus fumigatus.

Zusätzlich konnten präzipitierende Antikörper gegen C. albicans und A. fumigatus als Hinweis auf ein tiefes mykotisches Geschehen nachgewiesen werden.

3.2 Die Empfindlichkeit von Sproßpilz-Isolaten aus Sektions- gut gegenüber 5-FC

3.2.1 Zusammenstellung der Empfindlichkeit gegenüber 5-FC nach Gattungen und Arten geordnet

Bei insgesamt 401 Stämmen der Gattung Candida fanden wir 196 Stämme voll empfindlich und 115 Stämme eingeschränkt empfindlich. Von den 90 resistenten Candida-Stämmen gehörten 13 zu C. albicans, 69 zu C. tropicalis und 1 Stamm zu C. pseudotropicalis.

Die Gattung Torulopsis wies bei insgesamt 234 Isolaten 200 empfindliche, 31 eingeschränkt empfindliche und 3 resistente Stämme auf (s. Abbildung 3).

In der Gattung Cryptococcus war das eine Isolat eingeschränkt empfindlich.

Bei 37 Stämmen der Gattung Trichosporon wiesen wir 32 empfindliche, 3 eingeschränkt empfindliche und 2 resistente Stämme nach.

Die 22 Stämme der Gattung Saccharomyces (s. Abbildung 4) setzten sich zu 14 aus empfindlichen, zu 2 aus eingeschränkt empfindlichen und zu 6 aus resistenten Stämmen zusammen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammenstellung von 695 Sproßpilzstämmen aus Sektionsmaterial nach Arten und 5-FC-Empfindlichkeit

Arten	gegen 5-Fluorcytosin			Gesamt- zahl
	emp- findlich	einge- schränkt emp- findlich	resi- stent	
<i>C. albicans</i>	143	93	13	249
<i>C. tropicalis</i>	37	10	69	116
<i>C. pseudotropicalis</i>	4	11	1	16
<i>C. parapsilosis</i>	8			8
<i>C. reukaufii</i>	4		1	5
<i>C. tenuis</i>			3	3
<i>C. krusei</i>		1	1	2
<i>C. guilliermondii</i>			2	2
Gattung <i>Candida</i> :	196	115	90	401
<i>T. glabrata</i>	197	27	3	227
<i>T. inconspicua</i>	3	2		5
<i>T. famata</i>		2		2
Gattung <i>Torulopsis</i> :	200	31	3	234
<i>C. neoformans</i>		1		1
Gattung <i>Cryptococcus</i> :		1		1
<i>T. capitatum</i>	24	3	1	28
<i>T. cutaneum</i>	7			7
<i>Trichosporon</i> spez.	1		1	2
Gattung <i>Trichosporon</i> :	32	3	2	37
<i>S. chevalieri</i>	8		3	11
<i>S. lactis</i>	5			5
<i>S. fragilis</i>	1		1	2
<i>Saccharomyces</i> spez.		2	2	4
Gattung <i>Saccharomyces</i> :	14	2	6	22
Insgesamt	442	152	101	695



Abb. 3: Empfindlichkeitsprüfung gegen 5-Fluorcytosin mit dem Agar-Diffusionstest (Disc-Test; Disc mit 1 μ g 5-Fluorcytosin) entsprechend der Vorschrift des Herstellers (108) auf Yeast-Morphology-Agar (Difco), nach 24 Std./37 °C. Empfindlichkeitsprüfung bei Sproßpilzen aus Sektionsmaterial. 4 Isolate von Torulopsis glabrata aus folgenden Organen einer Leiche: Herz, Lunge, Pankreas, Milz. Beachte die einheitliche Empfindlichkeit und das identische Aussehen der Hemmhöfe als zusätzliches diagnostisches Kriterium. Durchmesser der Petrischalen 85 mm. (Vergleiche dazu Abb. 4).



Abb. 4: Empfindlichkeitsprüfung gegen 5-Fluorcytosin bei Sproßpilzen aus Sektionsmaterial. 8 Isolate von Saccharomyces chevalieri aus folgenden Organen einer Leiche: Herz, Lunge, Leber, Ösophagus, Darm, Pankreas, Milz, Niere. Beachte die einheitliche Empfindlichkeit und das identische Aussehen der Hemmhöfe als zusätzliches diagnostisches Kriterium.

Hinweis: Dieses Ergebnis ist mikrobiologisch bedeutungsvoll, auch wenn S. chevalieri nicht als Krankheitserreger in Frage kommt.

(Vergleiche dazu Abb. 3).

3.2.2 Die drei am häufigsten vertretenen Candida-Arten im Sektionsgut und ihre Empfindlichkeit gegenüber 5-FC

Die klinische Bedeutung der drei Candida-Arten C. albicans, C. tropicalis und C. pseudotropicalis als Sepsiserreger wird durch die Häufigkeit des Nachweises im Sektionsgut unterstrichen. In der Studie war zumindest eine der angeführten Candida-Arten in 90 von insgesamt 121 Sektionsfällen nachweisbar. Deshalb ist eine eingehende Erörterung dieser Isolate notwendig (s. Tabelle 3).

3.2.3 Verteilung der 5-FC-resistenten Sproßpilzstämme (C. albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis) auf Lunge, Digestionstrakt (Ösophagus, Darm) und Niere

Diese drei Organsysteme sind bei systemischen Mykosen besonders häufig befallen. Deshalb stehen die Organe und die entsprechenden klinischen Untersuchungsmaterialien im Mittelpunkt der Diagnostik. Wir stellten fest, daß der jeweils 5-FC-resistente Candida-Stamm in 23 von 35 Sektionsfällen in zumindest einem der drei Organsysteme nachzuweisen war. In 13 Fällen gelang die Isolierung nur einmal, in 7 zweimal und nur in 2 Fällen aus allen drei Organsystemen (s. Tabelle 4).

Tabelle 3: Zusammenfassung der 5-FC-Empfindlichkeit von drei Sproßpilz-Arten (C. albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis), die in 90 Fällen nachgewiesen wurden

Lfd. Nr.	Fall Nr.	C. albicans			C. tropicalis			C. pseudotropicalis		
		+	(+)	-	+	(+)	-	+	(+)	-
1	5					x				
2	7	x								
3	8	x	x							
4	9						x			
5	13						x			
6	14				x		x			
7	15	x				x				
8	16				x			x		
9	17		x							
10	18		x							
11	19						x			
12	20	x	x				x			
13	21	x	x		x		x			
14	25	x	x				x			
15	26		x							
16	27		x		x	x				
17	28		x				x			
18	29	x	x				x			
19	31	x				x	x			
20	32						x			
21	33	x								
22	34	x			x	x	x			x
23	35	x					x			
24	36		x							
25	37					x	x			
26	38			x			x			
27	40	x			x	x	x			
28	41				x		x			
29	42				x		x			
30	43				x					
31	44	x					x			
32	45	x			x		x			
33	46	x								
34	47	x				x	x			
35	48						x			
36	51	x								
37	53						x			
38	54	x								

Tabelle 3, Forts.

Lfd. Nr.	Fall Nr.	C. albicans			C. tropicalis			C. pseudotropicalis		
		+	(+)	-	+	(+)	-	+	(+)	-
39	56	x			x					
40	57	x								
41	59	x								
42	61	x								
43	62		x							
44	63		x							
45	64	x	x							
46	65	x								
47	66	x								
48	67		x							
49	68	x								
50	69	x	x		x					
51	70				x					
52	71		x							
53	72		x							
54	73	x			x					
55	74			x						
56	75			x						
57	76	x	x							
58	77		x							
59	78	x								
60	80		x							
61	82		x							
62	83		x							
63	84	x								
64	85	x	x							
65	86		x							
66	89	x		x			x			
67	90	x		x						
68	92			x						
69	95						x			
70	96	x	x					x		
71	97	x								
72	98	x	x							
73	99	x		x			x			
74	100	x					x			
75	103	x								
76	104	x								
77	105	x								
78	107	x								
79	108	x								
80	109	x	x							

Tabelle 3, Forts.

Lfd. Nr.	Fall Nr.	C. albicans			C. tropicalis			C. pseudotropicalis		
		+	(+)	-	+	(+)	-	+	(+)	-
81	110								x	
82	111						x		x	
83	113	x		x						
84	114		x							
85	115	x								
86	116		x						x	x
87	118	x	x		x					
88	119							x		
89	120		x							
90	121	x	x							
Insgesamt				8			28			2

Zeichenerklärung: + = empfindlich gegen 5-FC
 (+) = eingeschränkt empfindlich gegen 5-FC
 - = resistent gegen 5-FC
 x = Nachweis eines entsprechenden Candida-Stammes

Tabelle 4: Verteilung der 5-FC-resistenten Sproßpilzstämme
(*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*) auf
Lunge, Digestionstrakt (Ösophagus, Darm) und Niere

Lfd. Nr.	Fall Nr.	Lunge	Ösophagus/ Darm	Niere	andere Organe	Anzahl der Nachweise pro Fall 1)		
1	9		x			1		
2	13		x			1		
3	14	x	x	x				3
4	19			x		1		
5	20	x	x				2	
6	21	x		x			2	
7	25	x				1		
8	28	x		x			2	
9	29				x			
10	31		x	x			2	
11	32			x		1		
12	33		x	x			2	
13	34	x		x			2	
14	35				x			
15	37				x			
16	38	x	x	x				3
17	40			x		1		
18	41			x		1		
19	42				x			
20	44				x			
21	45			x		1		
22	47				x			
23	48				x			
24	53	x				1		
25	74		x			1		
26	75		x			1		
27	89	x	x				2	
28	90				x			
29	92				x			
30	95				x			
31	99				x			
32	100				x			
33	111		x			1		
34	113			x		1		
35	116				x			
		9	11	13	13	13	7	2

1) = Anzahl der Nachweise in den aufgeführten drei Organsystemen bei einem Fall

3.2.4 Nachweis eines 5-FC-empfindlichen und eines 5-FC-resistenten Stammes derselben Sproßpilzart in einer Leiche, bzw. in einem Organ

In 10 Fällen konnten wir nebeneinander einen 5-FC-empfindlichen und -resistenten C. tropicalis-Stamm aus einer Leiche isolieren, dreimal gelang der parallele Nachweis sogar in einem Organ. Bei 4 Leichen fanden wir gleichzeitig empfindliche und resistente C. albicans-Stämme, in einem Fall machten wir diese Beobachtung für C. pseudotropicalis.

Ungeachtet der Tatsache, daß diese mikrobiologischen post mortem erhobenen Befunde nur begrenzt auf die anstehenden klinisch interessierenden Fragen der Diagnostik und der Therapie übertragbar sind, wird hier auf die Problematik der primären Resistenz gegenüber 5-FC hingewiesen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Nachweis von einem 5-FC-empfindlichen oder eingeschränkt empfindlichen Stamm und einem 5-FC-resistenten Stamm derselben Sproßpilzart in einer Leiche, bzw. in einem Organ

Arten	Lfd. Nr.	Fall Nr.	Organ, das zwei verschiedenen empfindliche Stämme enthält
<i>C. tropicalis</i>	1	14	
	2	21	Niere
	3	31	
	4	34	Niere, Lunge
	5	37	
	6	40	
	7	41	
	8	42	
	9	45	
	10	47	
<i>C. albicans</i>	11	89	
	12	90	
	13	99	
	14	113	
<i>C. pseudotropicalis</i>	15	116	(eingeschränkt empfindlicher Stamm aus dem Herzblut isoliert)

3.2.5 Unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber 5-FC bei Sproßpilzstämmen aus der Leber und den übrigen Organen

Wegen der großen Bedeutung des Leberstanzzyinders bei der diagnostischen Abklärung systemischer Infektionskrankheiten, in die auch eine mögliche Sproßpilzisolierung eingeschlossen ist, sind die hier erhobenen Befunde von besonderem Interesse.

Tabelle 6: Vorkommen von 5-FC-resistenten Candida-Stämmen in verschiedenen Organen bei gleichzeitigem Nachweis von 5-FC-empfindlichen C. albicans- bzw. C. tropicalis-Stämmen in der Leber

Lfd. Nr.	Fall Nr.	Organ	Sproßpilzarten	5-FC- Empfind- lichkeit	Organ	Sproßpilzarten	5-FC- Empfind- lichkeit
1	25	Leber	C. albicans	(+)	Lunge	C. tropicalis	-
2	29	Leber	C. albicans	(+)	Herz	C. tropicalis	-
3	34	Leber	C. albicans C. tropicalis	+ +	Herz Lunge Pan- kreas Niere	C. tropicalis	-
4	41	Leber	C. tropicalis	+	Herz Niere	C. tropicalis	-
5	44	Leber	C. albicans	+	Pan- kreas	C. tropicalis	-
6	89	Leber	C. albicans	+	Lunge Niere Darm Pan- kreas Milz	C. albicans C. tropicalis	-
7	99	Leber	C. albicans	+	Herz Milz	C. albicans C. tropicalis	-

Zeichenerklärung s. Tabelle 3

Bei 7 Leichen konnten wir jeweils aus der Leber einen empfindlichen C. albicans- bzw. C. tropicalis-Stamm isolieren, während sich in anderen Organen resistente Candida-Stämme nachweisen ließen (s. Tabelle 6).

3.3 Sproßpilze aus dem Herzblut von Leichen und ihre 5-FC-Empfindlichkeit

Bei 40 Leichen wurde durch eine Herzpunktion Blut für eine Blutkultur gewonnen. In 9 Fällen gelang der Nachweis von Sproßpilzen. Wir isolierten 4 C. albicans-Stämme, einmal C. tropicalis und C. pseudotropicalis und 3 T. glabrata-Stämme. Von den 9 Isolaten erwies sich nur ein Isolat als resistent, und zwar der C. tropicalis-Stamm. (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusammenstellung von 9 Sproßpilzstämmen, die aus Leichenblut nach Herzpunktion isoliert wurden, aufgegliedert nach Arten und 5-FC-Empfindlichkeit

Arten	gegen 5-Fluorcytosin			Gesamtzahl
	empfindlich	eingeschränkt empfindlich	resistent	
C. albicans	3	1		4
C. tropicalis			1	1
C. pseudotropicalis		1		1
T. glabrata	3			3
	6	2	1	9

3.4 Sepsis durch *C. albicans* und *C. tropicalis*

Mikrobiologische Verfolgeuntersuchung zur Diagnostik und Therapie

Anhand von 5 ausgesuchten klinischen Fällen mit einer Sproßpilzsepsis durch *C. albicans*, bzw. *C. tropicalis* soll auf die Probleme der Bewertung von Sproßpilzbefunden im klinischen Untersuchungsmaterial hingewiesen werden. Hierbei verdienen die art- und stammspezifischen Eigenschaften der Sproßpilze in Hinsicht auf die primäre und sekundäre Resistenz gegenüber 5-FC besondere Aufmerksamkeit.

Patient P. N.: Bei dem 78-jährigen Patienten mit einem Ösophagus-Karzinom als Grunderkrankung bestand außerdem ein hochfieberhaftes Krankheitsbild. *C. tropicalis* konnte von der Venenkatheterspitze, dann aber auch aus Blutkultur, Stuhl und Urin isoliert werden. Ein Therapieversuch mit Amphotericin B wurde wegen zunehmender Niereninsuffizienz abgebrochen. Wenige Tage darauf starb der Patient. In der rechten Lunge und in beiden Nieren ließ sich *C. tropicalis* nachweisen (s. Abbildung 5).

Die *C. tropicalis*-Isolate waren einheitlich empfindlich gegen 5-FC; das Präparat konnte nicht mehr zum Einsatz gebracht werden. (s. Tabelle 8) (88).

Tabelle 8: Patient P. N. - Kulturelle Befunde des klinischen Untersuchungs- und Sektionsmaterials und Empfindlichkeit der isolierten Sproßpilzstämmen gegen 5-FC

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>28.5.76</u>	Zungenabstrich	Ø	
<u>23.6.76</u>	Venenkatheterspitze	C. tropicalis	+
	Urin	massenhaft C. tropicalis	+
	Stuhl	vereinzelt C. tropicalis	+
	Rachenabstrich	Ø	
	Venenblut	5 Kol./2 ml C. tropicalis	(+)
<u>29.6.76</u>	Katheter-Urin	reichlich C. tropicalis	(+)
	Stuhl	Ø	
	<u>Sektionsmaterial</u>		
<u>3.7.76</u>	Ösophagus-Abstrich	vereinzelt C. albicans	(+)
	re. Lungenflügel	vereinzelt C. tropicalis	+
	li. Lungenflügel	Ø	
	Leber	Ø	
	Milz	Ø	
	re. Niere	reichlich C. tropicalis	+
	li. Niere	reichlich C. tropicalis	+
		vereinzelt C. albicans	nicht geprüft

Zeichenerklärung: Ø = Pilze kulturell nicht nachgewiesen
 + = voll empfindlich gegen 5-FC
 (+) = eingeschränkt empfindlich gegen 5-FC



Abb. 5: Nativpräparat aus Eiter eines Nierenabszesses bei C. tropicalis-Sepsis (Sektionsmaterial des Pat. P. N.). Ausbildung eines Pseudomyzels (s. Pfeile).

Ca x 500

Patient U. H.: Dieser 35-jährige Patient wurde nach einem Erstickungs-unfall reanimiert, erlangte aber das Bewußtsein nicht wieder. Der hoch-fieberhafte Zustand, der in der Folge auftrat, konnte durch eine inten-sivmedizinische und antibiotische Therapie nicht beeinflußt werden. An der Venenkatheterspitze (s. Abbildung 6), in der Blutkultur und in ande-ren klinischen Untersuchungsmaterialien fand sich C. tropicalis. Sämt-liche Isolate erwiesen sich als einheitlich 5-FC-resistent (s. Abbildung 7). Im Serum gelang der Nachweis von Präzipitinen gegen C. tropicalis und C. albicans. 48 Stunden nach Beginn einer Amphotericin B-Thera-pie konnte C. tropicalis nur noch vereinzelt aus dem Untersuchungsma-terial isoliert werden.

(s. auch Tabelle 9) (88).

Tabelle 9: Patient U. H. - Kulturelle Befunde des klinischen Untersuchungsmaterials und Empfindlichkeit der isolierten Sproßpilzstämme gegen 5-FC

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>13.10.76</u>	Venenblut	C. tropicalis	-
<u>14.10.76</u>	Venenblut	C. tropicalis	-
<u>16.10.76</u>	Venenblut	3 Kol./2 ml C. tropicalis	-
	Venenkatheterspitze	C. tropicalis	-
<u>18.10.76</u>	Trachealabstrich	massenhaft C. tropicalis	-
	Katheter-Urin	10 ⁵ /0,1 ml C. tropicalis	-
	Analabstrich	Ø	
	Decubitalabstrich	Ø	
<u>19.10.76</u>	Venenblut	1 Kol./2 ml C. tropicalis	-
	Mundhöhlenabstrich	reichlich C. tropicalis	-
	Tracheostomaabstrich	massenhaft C. tropicalis	
	Analabstrich	vereinzelt C. tropicalis	-
	Decubitalabstrich	reichlich C. tropicalis	-
	Katheter-Urin	10 ⁴ /0,1 ml C. tropicalis	
<u>21.10.76</u>	Blasenpunktions-Urin	1 Kol./0,1 ml C. tropicalis	-
	Druckstelle Blaseninhalt	Ø	

Tabelle 9, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>22.10.76</u>	Katheter-Urin	$10^2/0,1$ ml <i>C. tropicalis</i>	-
	Stuhl	mäßig viel <i>C. tropicalis</i>	-
<u>25.10.76</u>	Katheter-Urin	6 Kol./0,1 ml <i>C. tropicalis</i>	
	Trachealabstrich	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>28.10.76</u>	Blasenpunktions-Urin	Ø	
<u>3.11.76</u>	Blasenpunktions-Urin	Ø	
	Trachealsekret	Ø	

Zeichenerklärung: Ø = Pilze kulturell nicht nachgewiesen
 - = resistent gegen 5-FC



Abb. 6: Venenkatheterspitze in Thioglycolat-Bouillon (Pat. U. H.). Reichliches Wachstum von C. tropicalis nach 48 Std. bei 37 °C (s. Pfeile).

Der Venenkatheter stellt den häufigsten Streuherd bei Inokulationsmykosen dar.



Abb. 7: Empfindlichkeitsprüfung gegen 5-Fluorcytosin mit dem Disc-Test.

Im Bild:

links: 5-Fluorcytosin-resistenter C. tropicalis-Stamm aus Venenblut eines Sepsisfalles (U. H.).

rechts: Kontrollstamm C. albicans CBS 2730, voll empfindlich gegen 5-Fluorcytosin. (s. Methodik).

Patient A. H.: Wegen einer Tablettenintoxikation aufgenommen, erkrankte die 44-jährige Patientin an einer Bronchopneumonie und dann an einer Sproßpilz-Sepsis. Es gelang, im Serum präzipitierende Antikörper gegen C. albicans nachzuweisen. Eine Amphotericin B-Therapie wurde wegen Unverträglichkeit bereits nach wenigen Tagen abgebrochen, die Patientin erhielt stattdessen vom 8. 5. - 19. 5. 1976 4 x 6 Tabletten à 0,5 g 5-FC und am 20. 5. 1976 2 x 6 Tabletten (Gesamtdosis 150 g) (s. Abbildung 8). Danach konnten aus dem Blut keine Sproßpilze mehr angezüchtet werden, die Patientin zeigte aber weiterhin ein fieberhaftes Krankheitsbild und befindet sich zur Zeit wegen einer Spondylitis in stationärer Behandlung. (s. auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Patient A. H. - Kulturelle Befunde des klinischen Untersuchungsmaterials und Empfindlichkeit der isolierten Stämme gegen 5-FC

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>29.4.76</u>	Rachenabstrich	mäßig viel C. albicans	+
	Venenblut	15 Kol./2 ml C. albicans	+
	Venenkatheter- spitze	2 Kol. C. albicans	+
	Venenblut	6 Kol./2 ml C. albicans	+
<u>30.4.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>1.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Stuhl	vereinzelt C. albicans	+
	Mittelstrahl- Urin	vereinzelt C. albicans	+
<u>2.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenkatheter- spitze	Ø	
<u>3.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>4.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>5.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	

Tabelle 10, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>6.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Katheter-Urin	Ø	
	Sputum	mäßig viel C. albicans	+
<u>7.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Rachenabstrich	mäßig viel C. albicans	+
	Stuhl	vereinzelt C. albicans	(+)
<u>8.5.76</u> ¹⁾	Venenblut	Ø	
<u>10.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenkatheter- spitze	Ø	
<u>11.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>13.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>15.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>16.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>17.5.76</u>	Stuhl	Ø	
<u>20.5.76</u> ¹⁾	Venenblut	Ø	
<u>21.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>22.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>23.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>24.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Kniegelenks- punktat	Ø	

Tabelle 10, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>25. 5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Kniegelenks-punktat	Ø	
<u>26. 5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>28. 5.76</u>	Katheter-Urin	Ø	
	Rachenabstrich	Ø	
<u>2. 6.76</u>	Kniegelenks-punktat	Ø	
<u>4. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>6. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>7. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>14. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenkatheter-spitze	Ø	
<u>15. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>16. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>18. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
	Katheter-Urin	Ø	
<u>19. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>20. 6.76</u>	Liquor	Ø	
<u>21. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>24. 6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>12. 7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>14.12.76</u>	Katheter-Urin	Ø	
<u>16.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>17.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>18.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>19.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	

Tabelle 10, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>21.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>22.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>23.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>24.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>25.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	

Zeichenerklärung:

- 1) = Vom 8. 5. - 20. 5. 76 Therapie mit einer Gesamtdosis
von 150 g 5-FC
- Ø = Pilze kulturell nicht nachgewiesen
- +
- (+) = eingeschränkt empfindlich gegen 5-FC

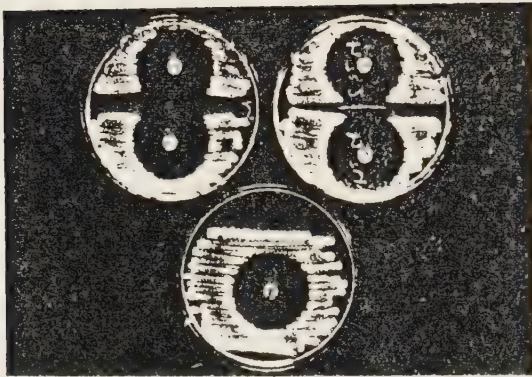


Abb. 8: Empfindlichkeitsprüfung gegen 5-Fluorcytosin.
5 C. albicans-Isolate aus klinischem Untersuchungsmaterial (Venenblut, Venenkatheter (2), Urin, Stuhl) bei einer Sproßpilzsepsis (Pat. A. H.) zeigen dieselbe 5-Fluorcytosin-Empfindlichkeit.
Beachte das identische Aussehen der Hemmhöfe.

Patient N. Z.: Bei dem 29-jährigen Patienten wurde wegen einer Stichverletzung eine Laparotomie vorgenommen. In der Folge traten Fieber und eine zunehmende Erblindung auf. Da sich in zahlreichen klinischen Untersuchungsmaterialien C. albicans fand und auch präzipitierende Antikörper gegen C. albicans nachgewiesen wurden, interpretierte die Klinik das Krankheitsbild als C. albicans-Sepsis. Weil die Unverträglichkeitserscheinungen den Abbruch des Therapieversuchs mit Amphotericin B erzwangen, kam 5-FC als systemisches Antimykotikum zum Einsatz (20. 5. - 1. 6. 1976 4 x 7 Tablatten à 0,5 g, Gesamtdosis 182 g). Nach fünfmonatigem Krankenhausaufenthalt trat an der vorderen Thoraxseite in der Brustwand eine Schwellung auf, ein Abszeß. Aus dem Aspirations- und Probeexzisionsmaterial konnte C. albicans isoliert werden. Daraufhin erhielt der Patient zum zweiten Mal 5-FC (vom 10. 9. - 24. 9. 1976 4 x 7 Tabletten à 0,5 g und vom 25. 9. - 15. 10. 1976 4 x 10 Tabletten, Gesamtdosis 630 g), und es trat eine merkliche Besserung ein. Er wurde unter Therapie entlassen.

Während des siebenmonatigen Krankenhausaufenthaltes konnte bei dem Patienten C. albicans in Wund- und Rachenabstrichen, in Sputum, Stuhl, Magensaft und Urin nachgewiesen werden. (s. auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Patient N. Z. - Kulturelle Befunde des klinischen Untersuchungsmaterials und Empfindlichkeit der isolierten Stämme gegen 5-FC

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>28.4.76</u>	Venenkatheterspitze	Ø	
<u>29.4.76</u>	Venenblut	Ø	
	Urin	Ø	
	Magensaft	Ø	
	Stuhl	Ø	
	Konjunktivalabstrich	Ø	
	Wundabstrich	vereinzelt C. albicans	+
	Magensaft	reichlich C. albicans	+
	Rachenabstrich	vereinzelt C. albicans	+
	Stuhl	mäßig viel C. albicans	+
	Urin	reichlich C. albicans	+
<u>30.4.76</u>	Venenblut	Ø	
	Liquor	Ø	
<u>3.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>5.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Sputum	vereinzelt C. albicans	+
	Urin	vereinzelt C. albicans	+
	Analabstrich	vereinzelt C. albicans	+

Tabelle 11, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>7.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Liquor	Ø	
	Liquor	Ø	
	Rachenabstrich	Ø	
	Stuhl	Ø	
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
<u>8.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>9.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Liquor	Ø	
	Augenabstrich re. u. li.	Ø	
	Pleurapunktat	Ø	
	Wundabstrich	C. albicans	+
	Furunkelabstrich	Ø	
	Rachenabstrich	Ø	
	Stuhl	Ø	
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
<u>10.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenkatheter- spitze	Ø	
<u>11.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Liquor	Ø	
	Rachenabstrich	Ø	
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
	Kammerwasser li. Auge	Ø	

Tabelle 11, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>12.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>13.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>14.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Rachenabstrich	Ø	
<u>15.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenkatheter-spitze	Ø	
<u>16.5.76</u>	Venenkatheter-spitze	Ø	
<u>17.5.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>18.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Stuhl	Sproßpilze	
<u>19.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
<u>21.5.76¹⁾</u>	Venenblut	Ø	
	Venenkatheter-spitze	Ø	
	Liquor	Ø	
<u>25.5.76</u>	Liquor	Ø	
<u>28.5.76</u>	Venenblut	Ø	
	Liquor	Ø	
<u>31.5.76¹⁾</u>	Liquor	Ø	
<u>3.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>4.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>5.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>6.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>7.6.76</u>	Venenblut	Ø	

Tabelle 11, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>8.6.76</u>	Venenblut	Ø	
	Stuhl	reichlich C. albicans	
<u>9.6.76</u>	Venenblut	Ø	
	Stuhl	mäßig viel C. albicans	
<u>10.6.76</u>	Venenblut	Ø	
	Liquor	Ø	
<u>11.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>12.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>14.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>15.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>16.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>18.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>21.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>23.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>24.6.76</u>	Liquor	Ø	
<u>25.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>28.6.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>29.6.76</u>	Mittelstrahl-Urin	Ø	
	Stuhl	reichlich C. albicans	(+)
<u>1.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>2.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>5.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>6.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>7.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>8.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>9.7.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>10.7.76</u>	Venenblut	Ø	

Tabelle 11, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>11.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>12.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>13.7.76</u>	Venenblut	ø	
	Liquor	ø	
<u>14.7.76</u>	Venenblut	ø	
	Venenblut	ø	
<u>15.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>16.7.76</u>	Venenblut	ø	
	Venenblut	ø	
<u>17.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>19.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>20.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>21.7.76</u>	Venenblut	ø	
	Venenblut	ø	
<u>22.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>23.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>25.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>26.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>28.7.76</u>	Venenblut	ø	
<u>10.8.76</u>	Liquor	ø	
<u>6.9.76</u>	Aspirat (Abszeß)	vereinzelt C. albicans	+
	Probeexzision (Abszeß)	vereinzelt C. albicans	+
	Mittelstrahl-Urin	ø	
<u>8.9.76</u>	Venenblut	ø	

Tabelle 11, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>9.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Rachenabstrich	Ø	
	Stuhl	mäßig viel C. albicans	(+)
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
<u>10.9.76</u> ²⁾	Venenblut	Ø	
<u>11.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>12.9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>13.9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>14.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>15.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Wundabstrich	Ø	
<u>16.9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>17.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>19.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>21.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>22.9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>23.9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>24.9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	

Tabelle 11, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>25. 9.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>26. 9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>27. 9.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>1.10.76</u>	Rachenabstrich	mäßig viel C. albicans	
<u>7.10.76</u>	Sputum	vereinzelt C. albicans	-
	Stuhl	mäßig viel C. albicans	-
	Mittelstrahl-Urin	Ø	

Zeichenerklärung:

- 1) = Vom 20. 5. - 1. 6. 1976 Therapie mit einer Gesamtdosis von 182 g 5-FC
 - 2) = vom 10. 9. - 15. 10. 1976 Therapie mit einer Gesamtdosis von 630 g 5-FC
 - Ø = Pilze kulturell nicht nachgewiesen
 - +
 - (+)
 -
- = voll empfindlich gegen 5-FC
- = eingeschränkt empfindlich gegen 5-FC
- = resistent gegen 5-FC

Patient M. K.: Bei dem 36-jährigen Patienten bestand eine Lungentuberkulose mit ausgedehntem Kavernensystem in der linken Lunge. Er erhielt deshalb eine tuberkulostatische Therapie. Zweieinhalb Monate nach der stationären Aufnahme entwickelte der Patient ein septisches Krankheitsbild. Wir konnten im Sputum wiederholt C. albicans nachweisen, dann auch im Stuhl neben C. pseudotropicalis. Zusätzlich fanden sich präzipitierende Antikörper gegen C. albicans. Daraufhin wurde 5-FC zur antimykotischen Therapie eingesetzt (vom 6. 1. - 8. 1. 1976 4 x 4 Tabletten à 0,5 g, und vom 9. 1. - 13. 1. 1976 3 x 6 Tabletten, Gesamtdosis 69 g).

Aber auch unter der Therapie konnte C. albicans neben C. tropicalis im Stuhl nachgewiesen werden. Ein Tag nach Absetzen der Therapie starb der Patient. Während die linke Lunge durch die Tuberkulose weitgehend zerstört war, fand sich in der rechten Lunge mäßig viel C. albicans. (s. auch Tabelle 12).

Tabelle 12: Patient M. K. - Kulturelle Befunde des klinischen Untersuchungs- und Sektionsmaterials und Empfindlichkeit der isolierten Sproßpilzstämmen gegen 5-FC

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>15.10.76</u>	Rachenabstrich	vereinzelt Sproßpilze	
<u>16.10.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>17.10.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>18.10.76</u>	Sputum	mäßig viel Sproßpilze	
<u>30.11.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>1.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>2.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>3.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>6.12.76</u>	Sputum	mäßig viel Sproßpilze	
<u>20.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>21.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>22.12.76</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>23.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>24.12.76</u>	Venenblut	Ø	
<u>28.12.76</u>	Sputum	reichlich C. albicans	+
<u>3. 1.77</u>	Sputum	mäßig viel C. albicans C. pseudotropicalis	+
	Mittelstrahl-Urin	Ø	(+)

Tabelle 12, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>4.1.77</u>	Stuhl	C. albicans	(+)
<u>5.1.77</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>6.1.77</u> ¹⁾	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>7.1.77</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
	Stuhl	C. albicans	(+)
		C. pseudotropicalis	(+)
<u>8.1.77</u>	Venenblut	Ø	
<u>9.1.77</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>10.1.77</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>11.1.77</u>	Venenblut	Ø	
	Venenblut	Ø	
<u>12.1.77</u> ¹⁾	Venenblut	Ø	
	Mittelstrahl-Urin	Ø	
	Stuhl	C. albicans	-
		C. tropicalis	-

Tabelle 12, Forts.

Datum	Material	Befunde	5-FC-Empfindlichkeit
<u>Sektionsmaterial</u>			
<u>14.1.77</u>	Herz	ø	
	re. Lunge	mäßig viel C. albicans	-
	li. Lunge	ø	
	Leber	ø	
	Milz	ø	
	re. Niere	ø	
	li. Niere	ø	

Zeichenerklärung:

- 1) = Vom 6. 1. - 13. 1. 1977 Therapie mit einer Gesamtdosis von 69 g 5-FC
- ø = Pilze kulturell nicht nachgewiesen
- +
- (+) = eingeschränkt empfindlich gegen 5-FC
- = resistent gegen 5-FC

Tabelle 13: Übersicht über Empfindlichkeit der Sproßpilz-Isolate (*C. albicans*, *C. tropicalis*) gegenüber 5-FC bei 5 Fällen einer Pilzsepsis

Pat.	Sproßpilz-Arten	Empfindlichkeit gegen 5-Fluorcytosin		
		vor Therapie	unter Therapie	nach Therapie
P. N.	<i>C. tropicalis</i>	+	- keine Therapie	
U. H.	<i>C. tropicalis</i>	+	durchgeführt -	
A. H.	<i>C. albicans</i>	+	∅	∅
N. Z.	<i>C. albicans</i> ¹⁾	+	∅	(+)
	<i>C. albicans</i> ²⁾	+	-	
M. K.	<i>C. albicans</i>	+/(+)	(+)/-	-

Zeichenerklärung:

- ∅ = Pilze kulturell nicht nachgewiesen
 - +
 - (+)
 -
 - 1)
 - 2)
- = voll empfindlich gegen 5-FC
- = eingeschränkt empfindlich gegen 5-FC
- = resistent gegen 5-FC
- = erste 5-FC-Therapie
- = zweite 5-FC-Therapie

3.5 Empfindlichkeit von 4 Referenzstämmen der Gattungen
Candida und Torulopsis gegenüber 5-FC.

Bei der Prüfung der Empfindlichkeit von 4 Referenzstämmen gegen 5-FC erhielten wir folgendes Ergebnis:

Tabelle 14:

Arten	Stamm-Nr.	5-FC-Empfindlichkeit
C. albicans	CBS 2730	+
C. tropicalis	CBS 94	+
C. pseudotropicalis	CBS 607	+
T. glabrata	CBS 138	+

4. Diskussion

Bei unseren orientierenden Untersuchungen über Vorkommen und Verbreitung von Sproßpilzen fanden wir bei chronisch lungenkranken hospitalisierten Patienten ohne klinischen Anhalt für eine Mykose an erster Stelle C. albicans und C. tropicalis. Dieselben Sproßpilzarten lassen sich gegenwärtig auch bei septischen Verläufen nachweisen und machen dann den Einsatz eines Antimykotikums notwendig. Die Tatsache, daß diese Pilzarten im Sektionsgut nicht an Mykosen Erkrankter nachweisbar sind, erklärt die Schwierigkeit, die Erregernatur der Keime zu beurteilen oder bei einer diagnostizierten und behandelten Mykose dann zum Therapieeffekt Stellung zu nehmen (12, 31, 32, 81, 84, 87, 104).

Während der Überprüfung unseres Sproßpilzmaterials auf seine Empfindlichkeit gegenüber 5-FC trat das Problem der primären Resistenz deutlich in den Vordergrund. Eine befriedigende Erklärung für das Vorkommen und die Verbreitung dieser Resistenz bei Pilzen, die noch nie mit dem Medikament in Berührung kamen, existiert noch nicht.

Bei C. albicans wurde eine unterschiedliche Empfindlichkeit der beiden Serotypen A und B gegen 5-FC festgestellt (25, 55), die auf eine Differenz in der Aktivität der UMP-Pyrophosphorylase zurückgeht. Diese Beobachtung läßt sich aber bis jetzt nicht auf andere Sproßpilzarten übertragen.

Vorliegende Untersuchung fand zu einem Zeitpunkt statt, an dem 5-FC gerade in Deutschland eingeführt worden (November 1975) und, verglichen mit der antibakteriellen Therapie, nur ganz vereinzelt zum Einsatz gekommen war. Außerdem stand den Krankenhäusern, mit denen wir im Rahmen dieser Studie zusammenarbeiteten (Stammgruppen 1 - 3), dieses Medikament damals noch nicht zur Verfügung.

Wie aus unseren Befunden hervorgeht, können wir bei dem genannten Patientengut C. albicans und C. tropicalis als häufigste Saprophyten auf den Schleimhäuten, aber auch als Erreger einer Sproßpilzsepsis nachweisen. C. albicans hat im Gegensatz zu den übrigen Candida-Arten, die ihr eigentliches Biotop außerhalb des menschlichen Körpers finden, seinen Standort beim Menschen (82, 104). So wird C. tropicalis auf zahlreichen Lebensmitteln nachgewiesen. Aufgrund der unterschiedlichen Biotope der einzelnen Arten weichen die Sproßpilze in ihren pathogenetischen Beziehungen zum Menschen deutlich voneinander ab.

So verdient der Anteil von fast 60 % primär 5-FC-resistenten Stämmen von C. tropicalis, aus dem Sektionsgut isoliert, in Hinsicht auf die unterschiedlichen Biotope besondere Beachtung (88). Dieser Prozentsatz übertrifft deutlich den Anteil der primären Resistenz bei anderen fakultativ pathogenen Arten. Er liegt auch weit über den Angaben, die andere Autoren für C. tropicalis machen, während die Angaben für die übrigen Arten sich in demselben Bereich wie unsere Ergebnisse bewegen (s. Tabelle 15). Die Untersuchungen an Sputum-Isolaten aus einer Lungenklinik bestätigten die Größenordnung des Anteils an 5-FC-resistenten C. tropicalis-Stämmen für den Berliner Raum. Unsere Beobachtungen machen auf die Probleme der Therapie aufmerksam, die durch die ausgedehnte primäre Resistenz von C. tropicalis entstehen können: 1) Ein mögliches Therapieversagen beim Einleiten einer 5-FC-Therapie ohne Artdiagnose. 2) Die geringe Aussicht, eine erfolgreiche systemische Therapie bei einer C. tropicalis-Sepsis durchführen zu können, wenn Amphotericin B aus irgendeinem Grund nicht zur Anwendung kommen kann. Weitere Problemstellungen ergeben sich in Hinsicht auf das Vorkommen von Hospitalinfektionen (z. B. durch Lebensmittel) oder in Verbindung mit anderen Fragen der Epidemiologie (88). Deshalb müssen zusätzliche Untersuchungen klären, ob es sich bei dem Resistenzverhalten von C. tropicalis um ein lokal begrenztes Phänomen oder um eine allgemeine Zunahme der primären Resistenz bei dieser Sproßpilzart handelt. Dabei ist zu beachten, daß C. tropicalis im Gegensatz zu

Tabelle 15: Übersicht über Angaben verschiedener Autoren zur primären Resistenz einiger Sproßpilzarten gegenüber 5-FC

Autoren	C. alb.	C. trop.	C. pseudotrop.	C. para-psilos.	C. neoformans	T. glabrata
Shadomy et al. 1968 (76)					77 ¹⁾ (2, 6%)	
Shadomy 1970 (74)					53 (24, 5%)	
Scholer 1970 (67)	15 (0 %)	1 (100%)	1 (0 %)	2 (0 %)	12 (0 %)	
Marks et al. 1971 (42)						35 (10 %)
Hamilton-Miller (24) 1972	343 (11, 7%)		1 (0 %)	4 (25 %)		53 (24 %)
Steer et al. 1972 (92)	25 (8 %)	4 (25 %)			3 (0 %)	47 (17 %)
Holt et al. 1973 (30)	64 (0 %)				4 (0 %)	3 (0 %)
Shadomy et al. 1973 (78)	57 (42, 1%)	15 (26, 7%)		13 (69, 2%)		7 (0 %)
Schönebeck et al. 1973 (65)	135 (7, 5%)					50 (6 %)
Speller et al. 1973 (80)	529 (45 %)	54 (5, 6%)		13 (7, 7%)		153 (0, 7%)
Eigene Untersuchungen 1975-1976						
Lungenkranke	30 (0 %)	11 (36, 3%)				13 (0 %)
Sektionsgut	249 (5, 2%)	116 (59, 4%)	16 (6, 2%)	8 (0 %)	1 (0 %)	197 (1, 5%)
Herzblut von Leichen	4 (0 %)	1 (100%)	1 (0 %)			3 (0 %)

1) = Anzahl der geprüften Stämme, in Klammern prozentualer Anteil der resistenten Stämme (MIC > 60 µg/ml)

C. albicans mit seinem kleinen Anteil an primär resistenten Stämmen seinen Standort auf Lebensmitteln hat und hierbei verschiedenen Bearbeitungsgängen und uns unbekannten Einflüssen ausgesetzt ist.

Diese gesamte Problematik belegt die Wichtigkeit einer Art-Identifizierung (39, 40).

C. parapsilosis wird als eine der selteneren Candida-Arten, die als Erreger septischer Verläufe nachgewiesen werden, häufig vom Fingernagelbereich isoliert (29, 85). Dieser Pilz wird vorzugsweise bei Inokulationsmykosen gefunden. Alle unsere C. parapsilosis-Stämme zeigten sich 5-FC-empfindlich, wie auch, mit einer Ausnahme, die C. pseudotropicalis-Stämme aus dem Sektionsgut. Die letztere Art kommt gehäuft im Bereich der Atemwege vor und wird weltweit als gelegentlicher Erreger einer Sproßpilzsepsis diagnostiziert (91, 93).

Der häufige Nachweis von T. glabrata in vielen Untersuchungsmaterialien ohne Hinweis auf eine systemische Mykose bestätigt zusätzlich die Bedeutung der Sproßpilzidentifizierung. Die im allgemeinen auf die Schleimhaut begrenzte Ansiedlung dieses Pilzes, z. B. im Genitalbereich der Frau, kann auch durch lokal wirksame Antimykotika zufriedenstellend beseitigt werden (79, 91).

Unter dem von uns geprüften Stammmaterial aus Sektionsgut fand sich auch ein Stamm von C. neoformans. Dieser Stamm, als Erreger einer Lungencryptococcose histologisch belegt (4, 22, 71), erwies sich als eingeschränkt 5-FC-empfindlich. Über diesen Fall wird an anderer Stelle ausführlich berichtet (90).

Wir konnten mit unseren Untersuchungen belegen, daß in der Agonie eine Ausbreitung der hier zur Diskussion stehenden Sproßpilze in die parenchymatösen Organe stattfindet. Dieser Vorgang erschwert zwangsläufig die Beurteilung der Erreger-Wirt-Beziehung nach Abschluß von

therapeutischen Maßnahmen. Wenn auch das Vorkommen der aus Sektionsgut isolierten Sproßpilzstämmen nur begrenzt auf in vivo-Verhältnisse entsprechender Mykosen übertragbar ist, so kommt doch dem unterschiedlichen Verhalten dieser Stämme gegenüber 5-FC besondere Beachtung zu. Bei 90 Sektionsfällen, in denen C. albicans, C. tropicalis oder C. pseudotropicalis nachweisbar waren, fanden wir in 28 von 35 Fällen mit resistenten Stämmen von einer der drei angeführten Arten einen 5-FC-resistenten C. tropicalis-Stamm. Solche Stämme, intra mortem in die Blutbahn gelangt, können dann bei der Beurteilung des Therapieerfolges einer mit 5-FC behandelten C. tropicalis-Sepsis Schwierigkeiten bereiten. Das beweist besonders die Isolierung von 5-FC-empfindlichen C. albicans- oder C. tropicalis-Stämmen aus der Leber von 7 Leichen, wobei gleichzeitig entsprechend resistente Stämme in anderen Organen vorhanden waren. Wäre es bei den erwähnten 28 Fällen mit 5-FC-resistenten C. tropicalis-Stämmen in vivo zu einer Mykose gekommen, so hätte bei einem Anteil von ca. 30 % wegen der auffälligen Resistenz bei C. tropicalis keine Indikation für eine 5-FC-Therapie gestellt werden können.

Die Frage, ob die kulturell im Biopsiematerial oder im Sektionsgut nachgewiesenen Pilze als Erreger einzuordnen sind, kann die pathohistologische Untersuchung beantworten (14, 22, 93, 105).

Bei der Diagnose von Sepsisfällen durch die Gattung Candida ist auf die Sicherung der Diagnose und die Kontrolle der Therapie durch den Nachweis präzipitierender Antikörper hinzuweisen (35, 89). Gleichzeitig wird aber wegen der engen Antigen-Gemeinschaft zwischen C. albicans und C. tropicalis in Hinsicht auf die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber 5-FC vor der Pauschal-diagnose 'Candida-Mykose' gewarnt und die Artidentifizierung des Erregers empfohlen (88).

Durch den Nachweis von 5-FC-empfindlichen und -resistenten Stämmen einer Spezies in einer Leiche, in demselben Organ oder demselben kli-

nischen Untersuchungsmaterial konnten wir zeigen, daß die mykologische Artidentifizierung in diesen Fällen unter Umständen nicht mehr ausreicht. Der Disc-Test kann dann mit seinem Hemmhof in art- und stammspezifischer Ausbildung und Größe als zusätzliches diagnostisches Kriterium dienen und möglicherweise die Frage beantworten, ob es sich bei den Isolaten aus einem oder verschiedenen Untersuchungsmaterialien um denselben Stamm handelt.

Der Disc-Test ließ sich so, wie er vom Hersteller empfohlen wird, bei den geprüften Stämmen gut handhaben (108). Wir erhielten bei allen Arten, sofern die Stämme 5-FC-empfindlich waren, ausreichend eindeutig ablesbare Hemmhöfe. Das Mitführen des C. albicans-Stammes CBS 2730 als Kontrolle bei allen Testserien hat sich bei uns sehr bewährt.

Anhand von 5 ausgewählten Fällen einer Sproßpilzsepsis und von einem weiteren klinischen Fall mit pathologischem Lungen- und Sputumbefund konnte auf wichtige Probleme bei der Therapie systemischer Mykosen hingewiesen werden.

Bei dem Patienten P. N. mit einer C. tropicalis-Sepsis mußte die Amphotericin B-Therapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden (97). 5-FC kam bei dem vollempfindlichen C. tropicalis-Stamm nicht mehr zum Einsatz, da der Patient plötzlich verstarb. - In dem Fall des Patienten U. H. wurde wegen einer vollständigen primären Resistenz aller C. tropicalis-Isolate gegen 5-FC eine Amphotericin B-Infusionstherapie eingeleitet. Darunter war der Erreger bereits nach 48 Stunden nur noch vereinzelt nachweisbar.

Bei den drei genannten Fällen einer C. albicans-Sepsis bestand vor Therapiebeginn eine Empfindlichkeit gegenüber 5-FC. Bei der Patientin A. H. wurde durch die Therapie eine vollständige Beseitigung des Erregers erreicht. - Bei dem zweiten Patienten N. Z. konnte nach Abschluß der ersten 5-FC-Behandlung wieder C. albicans als 5-FC-emp-

findlich nachgewiesen werden. Am 27. Tag der zweiten 5-FC-Behandlung isolierten wir dann einen 5-FC-resistenten C. albicans-Stamm. - Der dritte Patient, M. K., wies bereits am 6. Tag seiner 5-FC-Therapie einen resistenten C. albicans-Stamm auf.

Bei dem zusätzlichen klinischen Fall mit dem pathologischen Lungen- und Sputumbefund (C. albicans: 5-FC-empfindlich; C. tropicalis: 5-FC-resistent; zusätzlich A. fumigatus und S. aureus bei offener Lungentuberkulose) kann nur eine Kombinationstherapie aus Amphotericin B und 5-FC in Frage kommen, wenn aus klinischer Sicht die Indikation einer systemischen antimykotischen Therapie gestellt wird (54, 70, 99).

Im Zusammenhang mit dieser klinischen Problematik ergeben sich folgende Forderungen zur Diagnostik: Vor dem Einsatz von 5-FC werden alle zur Diskussion stehenden Isolate (z. B. aus Blut, Liquor, Sputum, Stuhl, Urin, Exzisaten, Punktaten) auf ihre Empfindlichkeit gegen 5-FC untersucht. Wenn das wegen einer sofort einzuleitenden Therapie nicht möglich ist, müssen auf jeden Fall alle erreichbaren klinischen Untersuchungsmaterialien gesichert werden, um diese Testung dann schnellstens folgen zu lassen. Außerdem sind serologische Kontroll-Untersuchungen zweckmäßig (z. B. der Nachweis von präzipitierenden Antikörpern) (35, 89).

Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen bei den Verlaufsuntersuchungen der beschriebenen klinischen Fälle und bei den Erhebungen über Vorkommen und Verbreitung von 5-FC-resistenten Sproßpilzstämmen geben wir folgende Empfehlungen zur Therapie von systemischen Mykosen (26, 66, 70):

Bei der akuten C. albicans-Sepsis ist in jedem Fall der sofortige Einsatz von 5-FC als Alternative zu Amphotericin B angezeigt, da der Anteil der resistenten Stämme nur ca. 5 % beträgt. Durch den schnellen Wirkungseintritt des 5-FC besteht die Möglichkeit, die gefürchtete

Granulombildung in den parenchymatösen Organen oder z. B. in der Retina des Auges zu verhindern (16, 70).

Im Falle einer Candida-Sepsis mit Ausbildung von Granulomen und folgender Abszedierung muß wegen der längeren Behandlungsdauer (über 4 - 6 Wochen hinaus) und des damit verbundenen höheren Risikos der sekundären Resistenz eine Kombinationstherapie aus Amphotericin B und 5-FC eingeleitet werden (70).

Im Falle einer Inokulationsmykose durch Sproßpilze, meist durch eine entsprechende Kontamination von Venenkathetern verursacht, stellt die Beseitigung des Streuherdes die wichtigste therapeutische Maßnahme dar (85, 88).

Danach ist der sofortige Einsatz von 5-FC, das per os verabreicht wird und deshalb keinen parenteralen Zugang benötigt, bis zur Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Sepsiserreger vertretbar; denn C. albicans, auch hier als häufigster Erreger nachgewiesen, zeigt wie die selteneren Candida-Arten (C. pseudotropicalis, C. parapsilosis) eine weitgehende Empfindlichkeit gegen 5-FC.

Wird C. tropicalis als Erreger einer Inokulationsmykose isoliert, so ist es unter Umständen vertretbar, die 24 Stunden bis zum Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung abzuwarten, da diese Spezies im Gegensatz zu C. albicans eine geringere Virulenz besitzt (32, 84, 88).

Zur Zeit liegen keine befriedigenden Erklärungen für das Auftreten der primären Resistenz vor, insbesondere nicht für die große Zahl an resistenten C. tropicalis-Stämmen. Deshalb sollten epidemiologische Erhebungen zu dieser Problematik nicht nur am Menschen sondern auch in seiner Umgebung (z. B. an Lebensmitteln) angestellt werden, um so möglicherweise einen neuen Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen in dieser Richtung zu finden.

5. Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit der Einführung von 5-Fluorcytosin prüften wir Sproßpilzisolat aus klinischem Untersuchungsmaterial und Sektionsgut im Agar-Diffusionstest (Disc-Test) auf ihre Empfindlichkeit gegenüber diesem neuen Antimykotikum. Wir untersuchten:

- 1) 55 Sputum-Isolate (30 Stämme Candida albicans, 11 Stämme C. tropicalis, 1 Stamm C. krusei, 13 Stämme Torulopsis glabrata).
- 2) 695 Stämme aus Sektionsgut (401 Candida-Stämme, 234 Torulopsis-Stämme, 1 Cryptococcus-Stamm, 37 Trichosporon-Stämme und 22 Saccharomyces-Stämme).
- 3) 9 Leichenblut-Isolate (4 Stämme C. albicans, 1 Stamm C. tropicalis, 1 Stamm C. pseudotropicalis, 3 Stämme T. glabrata).
- 4) Isolate aus dem klinischen Untersuchungsmaterial von 5 Fällen mit einer Sproßpilz-Sepsis (2 Fälle durch C. tropicalis und 3 Fälle durch C. albicans verursacht).

Dabei erhielten wir folgende Befunde zur primären Resistenz gegen 5-Fluorcytosin:

- Zu 1) Insgesamt 4 resistente Stämme.
Es handelt sich ausschließlich um C. tropicalis.
- Zu 2) Von 249 C. albicans-Stämmen sind 13 resistent, von 116 C. tropicalis-Stämmen sind 69 resistent und von 227 T. glabrata-Stämmen sind 3 resistent.

- Zu 3) Ein resistenter Stamm (C. tropicalis) von insgesamt 9 Sproßpilz-Stämmen.
- Zu 4) Bei den klinischen Fällen stellten wir bei einem von zwei Patienten mit einer C. tropicalis-Sepsis durchweg resistente Isolate fest.

Bei den drei Patienten mit einer C. albicans-Sepsis beobachteten wir eine Heilung und in zwei Fällen das Auftreten von sekundär resistenten Stämmen unter 5-Fluorcytosin-Therapie (am 6. bzw. 27. Behandlungstag).

Im Vordergrund unserer Ergebnisse steht die auffällige primäre Resistenz von C. tropicalis, die im klinischen Untersuchungsmaterial und im Sektionsgut nachweisbar ist.

Außerdem stellten wir ein häufiges Nebeneinander von resistenten und empfindlichen Stämmen derselben Art in einer Leiche fest (bei C. tropicalis in 10 Fällen, bei C. albicans in 4 Fällen und bei C. pseudotropicalis in einem Fall).

Diese Beobachtung und weitere Befunde weisen auf die Notwendigkeit einer umfassenden Diagnostik hin (auch unter Einschluß einer kulturellen Untersuchung von Biopsiematerial), wenn die Verdachtsdiagnose einer tiefen Mykose gestellt wird.

6. Literaturverzeichnis

1. ANDREOLI, T. E.: THE STRUCTURE AND FUNCTION OF AMPHOTERICIN B-CHOLESTEROL PORES IN LIPID BILAYER MEMBRANES. Ann. N. Y. Acad. Sci. 235, 448-468 (1974)
2. BARTMANN, K., PLEMPPEL, M.: NEUE TESTMETHODEN IN DER MYKOLOGIE. Münch. med. Wschr. 118, Suppl. 1, 6-11 (1976)
3. BENETT, J. E.: REVIEW OF AMPHOTERICIN B. Proc. 9th. Int. Congr. Chemother., London, July (1975) in press
4. BERGER, R.: PERSÖNLICHE MITTEILUNG (1977)
5. BLOCK, E. R., BENETT, J. E.: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES WITH 5-FLUOROCYTOSINE. Clin. Res. 20, 525 (1972)
6. BLOCK, E. R., JENNINGS, A. E., BENETT, J. E.: 5-FLUOROCYTOSINE RESISTANCE IN CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS. Antimicrob. Agents Chemother. 3, 649-656 (1973)
7. BLOCK, E. R., JENNINGS, A. E., BENETT, J. E.: VARIABLES INFLUENCING SUSCEPTIBILITY TESTING OF CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS TO 5-FLUOROCYTOSINE. Antimicrob. Agents Chemother. 4, 392-395 (1973)
8. BLOCK, E. R., BENETT, J. E.: THE COMBINED EFFECT OF 5-FLUOROCYTOSINE AND AMPHOTERICIN B IN THE THERAPY OF MURINE CRYPTOCOCCOSIS. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y., 142, 476-480 (1973)
9. BLOCK, E. R., BENETT, J. E.: 5-FLUOROCYTOSINE RESISTANCE IN CANDIDA ALBICANS INFECTIONS IN MAN. Amer. Rev. resp. Dis. 109, 723-724 (1974)

10. BUTLER, W. T.,
BENETT, J. E.,
ALLING, D. W.,
WERTLAKE, P. T.,
UTZ, J. P.,
HILL, G. J.:
NEPHROTOXICITY OF AMPHOTERICIN
B. EARLY AND LATE EFFECTS IN 81
PATIENTS.
Ann. Intern. Med. 61, 175-187 (1964)
11. CARTWRIGHT, R. Y.,
SHALDON, C.,
HALL, G. H.:
URINARY CANDIDIASIS AFTER RENAL
TRANSPLANTATION.
Brit. med. J. 11, 351 (1972)
12. CONANT, N. F.,
SMITH, D. T.,
BAKER, R. D.,
CALLAWAY, J. L.:
MANUAL OF CLINICAL MYCOLOGY.
3rd Ed., W.B. Saunders Comp.,
Philadelphia-London-Toronto (1971)
13. DO THI NHUAN:
SUCCESSFUL TREATMENT OF
PULMONARY AND MENINGEAL
CRYPTOCOCCOSIS BY 5-FLUORO-
CYTOSINE.
Proc. 6th Congr. Int. Soc. Human Anim.
Mycol. Tokyo, (1975) in press
14. DHOM, G.,
STAIB, F.,
STRÖDER, J.:
ZUR FRAGE DER PATHOGENITÄT DER
CANDIDA TROPICALIS IM KINDESAL-
TER.
Arch. Kinderheilkunde, 170, 2, 221-233
(1964)
15. DUSCHINSKY, R.,
PLEVEN, E.,
HEIDELBERGER, C.:
THE SYNTHESIS OF 5-FLUOROPYRIMIDI-
NES.
J. Amer. chem. Soc. 79, 4559-4560 (1957)
16. EILARD, T.,
ALESTIG, K.,
WAHLEN, P.:
TREATMENT OF DISSEMINATED CAN-
DIDIASIS WITH 5-FLUOROCYTOSINE.
J. infect. Dis. 130, 155-159 (1974)
17. FASS, R. J.,
PERKINS, R. L.:
5-FLUOROCYTOSINE IN THE TREAT-
MENT OF CRYPTOCOCCAL AND CAN-
DIDA MYCOSES.
Ann. intern. Med. 74, 535-539 (1971)
18. FERNEX, M.:
KLINISCHE ERFAHRUNG MIT 5-FLUORO-
CYTOSIN IN DER BEHANDLUNG VON
SYSTEMISCHEN MYKOSEN.
11. Wissensch. Tag. Deutschspr. Mykol.
Ges., Basel (1974)
zitiert nach SCHOLER

19. GRENSON, M.: THE UTILIZATION OF EXOGENOUS PYRIMIDINES AND THE RECYCLING OF URIDINE-5-PHOSPHATE DERIVATIVES IN SACCHAROMYCES CEREVISIAE, AS STUDIED BY MEANS OF MUTANTS AFFECTED IN PYRIMIDINE UPTAKE AND METABOLISM.
Eur.J.Biochem. 11, 249-260 (1969)
20. GRUNBERG, E., TITSWORTH, E., BENETT, M.: CHEMOTHERAPEUTIC ACTIVITY OF 5-FLUOROCYTOSINE.
Antimicrob.Agents Chemother. 566-568 (1963)
21. GRUNBERG, E., PRINCE, H.N., UTZ, J.P.: OBSERVATIONS ON THE ACTIVITY OF TWO NEWER ANTI-FUNGAL AGENTS, SARAMYCETIN (X-5079c) AND 5-FLUOROCYTOSINE.
Proc. 5th Int. Congr. Chemother., Wien. Med.Akad. 4, 69-76 (1967)
22. GROSSE, G.: PERSÖNLICHE MITTEILUNG (1977)
23. HAMILTON, J.D., ELLIOTT, D.M.: COMBINED ACTIVITY OF AMPHOTERICIN B AND 5-FLUOROCYTOSINE AGAINST CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS IN VITRO AND IN VIVO IN MICE.
J.infect.Dis. 131, 129-137 (1975)
24. HAMILTON-MILLER, J.M.T.: A COMPARATIVE IN VITRO STUDY OF AMPHOTERICIN B, CLOTRIMAZOLE AND 5-FLUOROCYTOSINE AGAINST CLINICALLY ISOLATED YEASTS.
Sabouraudia 10, 276-283 (1972)
25. HASENCLEVER, H.F., MITCHELL, W.O.: ANTIGENIC STUDIES OF CANDIDA. I.OBSERVATION OF TWO ANTIGENIC GROUPS IN CANDIDA ALBICANS.
J.Bact. 82, 570-573 (1961)
26. HERREL, W.E.: THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 5-FLUOROCYTOSINE.
Clin.Med. 78 (2), 11-13 (1971)
27. HOEPRICH, P.D., FINN, P.D.: ACTIVITY OF COMBINATIONS OF ANTIFUNGAL AGENTS AGAINST CANDIDA ALBICANS AND CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS.
Abstr. Ann. Meet. Amer. Soc. Microbiol. MM 42, 135 (1972)

28. HOEPRICH, P.D., FINN, P.D.:
OBFUSCATION OF THE ACTIVITY OF ANTIFUNGAL ANTIMICROBICS BY CULTURE MEDIA.
J.infect.Dis. 126, 353-361 (1972)
29. HOEPRICH, P.D., INGRAHAM, J.L., KLEKER, E., WINSHIP, M.J.:
DEVELOPMENT OF RESISTANCE TO 5-FLUOROCYTOSINE IN CANDIDA PARAPSILOSIS DURING THERAPY.
J.infect.Dis. 130, 112-118 (1974)
30. HOLT, R.J., NEWMAN, R.L.:
THE ANTIMYCOTIC ACTIVITY OF 5-FLUOROCYTOSINE.
J.clin.Path. 26, 167-174 (1973)
31. HURLEY, R.:
PATHOGENICITY OF THE GENUS CANDIDA.
Symposium on Candida infections.
Ed. Winner and Hurley, E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London (1966)
32. HURLEY, R., WINNER, H.I.:
THE PATHOGENICITY OF CANDIDA TROPICALIS.
J.Path.Bact. 84, 33-38 (1962)
33. JUND, R., LACROUTE, F.:
GENETIC AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF RESISTANCE TO 5-FLUOROPYRIMIDINES IN SACCHAROMYCES CEREVISIAE.
J.Bact. 102, 607-615 (1970)
34. JUND, R., LACROUTE, F.:
GÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX 5-FLUOROPYRIMIDINES CHEZ SACCHAROMYCES CEREVISIAE.
Bull.Soc.fr.Mycol.méd. 3, 5-8 (1974)
35. KAUFMAN, L.:
SERODIAGNOSIS OF FUNGAL DISEASES.
In: Lenette, E.H., Spaulding, E.H., Truant, J. P. (Ed.): *Manual of Clinical Microbiology*; Amer. Soc. Microbiol. Washington, 557-568 (1974)
36. KINSKY, S.C.:
EFFECT OF POLYENE ANTIBIOTICS ON PROTOPLASTS OF NEUROSPORA CRASSA.
J.Bact. 83, 351-358 (1962)

37. KOECHLIN, B.A., RUBIO, F., PALMER, S., GABRIEL, T., DUSCHINSKY, R.: THE METABOLISM OF 5-FLUOROCYTOSINE-2¹⁴C AND OF CYTOSINE-2¹⁴C IN THE RAT AND THE DISPOSITION OF 5-FLUOROCYTOSINE-2¹⁴C IN MAN. Biochem. Pharmacol. 15, 435-446 (1966)
38. KOHLSCHÜTTER, A., PELET, B.: PULMONARY CANDIDIASIS TREATED WITH 5-FLUOROCYTOSINE. Arch. Dis. Childh. 49, 154-156 (1974)
39. LODDER, J., KREGER-VAN RIJ, N.J. W.: THE YEASTS, A TAXONOMIC STUDY. North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1967)
40. LODDER, J.: THE YEASTS, A TAXONOMIC STUDY. North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1971)
41. MARKS, M.I., EICKHOFF, T.C.: APPLICATION OF FOUR METHODS TO THE STUDY OF THE SUSCEPTIBILITY OF YEAST TO 5-FLUOROCYTOSINE. Antimicrob. Agents Chemother. 10, 491-493 (1970)
42. MARKS, M.I., STEER, P., EICKHOFF, T.C.: IN VITRO SENSITIVITY OF TORULOPSIS GLABRATA TO AMPHOTERICIN B, 5-FLUOROCYTOSINE, AND CLOTRIMAZOLE (BAY 5097). Appl. Microbiol. 22, 93-95 (1971)
43. MEDOFF, G., COMFORT, M., KOBAYASHI, G.S.: SYNERGISTIC ACTION OF AMPHOTERICIN B AND 5-FLUOROCYTOSINE AGAINST YEASTLIKE ORGANISMS. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. 138, 571-574 (1971)
44. MEDOFF, G., KOBAYASHI, G.S., KWAN, C.N., SCHLESSINGER, D., VENKOV, P.: POTENTIATION OF RIFAMPICIN AND 5-FLUOROCYTOSINE AS ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS BY AMPHOTERICIN B. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 69, 196-199 (1972)
45. MEYER, R., AXELROD, J.L.: FATAL APLASTIC ANEMIA RESULTING FROM FLUCYTOSINE. J. amer. med. Ass. 228, 1573 (1974)

46. MILLER, R. P.,
BATES, J. H.: AMPHOTERICIN B TOXICITY. A
FOLLOW-UP REPORT OF 53 PATIENTS.
Ann.Intern.Med. 71, 1089-1095 (1969)
47. MISHRA, S. K.,
STAIB, F.,
KRUMHAAR, D.,
STEFFEN, J.,
VOIGT, R.,
ABEL, Th.: ASPERGILLUS-SERUMPRÄZIPITINE
BEI PATIENTEN EINER LUNGENKLI-
NIK.
Dtsch.med.Wschr. 101, 1377-1381
(1976)
48. MONTPLAISIR, S.,
NABARRA, B.,
DROUHET, E.: SUSCEPTIBILITY AND RESISTANCE OF
CANDIDA TO 5-FLUOROCYTOSINE IN
RELATION TO THE CELL WALL ULTRA-
STRUCTURE.
Antimicrob.Agents Chemother. 9,
1028-1032 (1976)
49. NORMARK, S.,
SCHÖNEBECK, J.: IN VITRO STUDIES 5-FLUOROCYTOSINE
RESISTANCE IN CANDIDA ALBICANS
AND TORULOPSIS GLABRATA.
Antimicrob.Agents Chemother. 2, 114-
121 (1972)
50. POLAK, A.: EFFECTS OF 5-FLUOROCYTOSINE ON
PROTEIN SYNTHESIS AND AMINO ACID
POOL IN CANDIDA ALBICANS.
Sabouraudia 12, 309-319 (1974)
51. POLAK, A.: SYNERGISM BETWEEN 5-FLUORO-
CYTOSINE AND POLYENE ANTI-
BIOTICS.
Path.Microbiol. 42, 234-235 (1975)
52. POLAK, A.,
SCHOLER, H.J.: FUNGISTATIC ACTIVITY, UPTAKE AND
INCORPORATION OF 5-FLUOROCYTO-
SINE IN CANDIDA ALBICANS, AS IN-
FLUENCED BY PYRIMIDINES AND
PURINES. I. REVERSAL EXPERIMENTS.
Path.Microbiol. 39, 148-159 (1973)
53. POLAK, A.,
SCHOLER, H.J.: FUNGISTATIC ACTIVITY, UPTAKE AND
INCORPORATION OF 5-FLUOROCYTO-
SINE IN CANDIDA ALBICANS, AS IN-
FLUENCED BY PYRIMIDINES AND
PURINES. II. STUDIES ON DISTRIBUTION
AND INCORPORATION.
Path.Microbiol. 39, 334-347 (1973)

54. POLAK, A.,
SCHOLER, H.J.: COMBINATION OF AMPHOTERICIN B
AND 5-FLUOROCYTOSINE.
Proc. 9th Int. Congr. Chemother., Lon-
don (1975) in press
55. POLAK, A.,
SCHOLER, H.J.: MODE OF ACTION OF 5-FLUOROCYTO-
SINE AND MECHANISM OF RESISTANCE.
Chemotherapy 21, 113-130 (1975)
56. POLAK, A.,
ESCHENHOF, E.,
FERNEX, M.,
SCHOLER, H.J.: METABOLIC STUDIES WITH 5-FLUORO-
CYTOSINE -6-¹⁴C IN MOUSE, RAT,
RABBIT, DOG AND MAN.
Chemotherapy 22, 137-153 (1976)
57. RABINOVICH, S.,
SHAW, B.D.,
BRYANT, T.,
DONTA, S.T.: EFFECT OF 5-FLUOROCYTOSINE AND
AMPHOTERICIN B ON CANDIDA ALBI-
CANS INFECTION IN MICE.
J. Infect. Dis. 130, 28-31 (1974)
58. RECORD, C.O.,
SKINNER, J.M.,
SLEIGHT, P.,
SPELLER, D.C.E.: CANDIDA ENDOCARDITIS TREATED
WITH 5-FLUOROCYTOSINE.
Brit. med. J. 1, 262-264 (1971)
59. RICHARDS, A.B.,
JONES, B.R.,
WHITWELL, J.,
CLAYTON, Y.M.: CORNEAL AND INTRA-OCULAR IN-
FECTION BY CANDIDA ALBICANS
TREATED WITH 5-FLUOROCYTOSINE.
Trans. ophthal. Soc. U. K. 89, 867-885
(1969)
60. SCHACTER, L.P.,
OWELLEN, R.J.,
RATHBUN, H.K.,
BUCHANAN, B.: ANTAGONISM BETWEEN MICONAZOLE
AND AMPHOTERICIN B.
Lancet 1, 318 (1976)
61. SCHLEGEL, R.J.,
BERNIER, G.M.,
BELLANTI, J.A.,
MAYBEE, D.A.,
OSBORNE, G.B.,
STEWART, J.L.,
PEARLMAN, D.S.,
OUELETTE, J.,
BIEHUSEN, F.C.: SEVERE CANDIDIASIS ASSOCIATED
WITH THYMIC DYSPLASIA, IgA
DEFICIENCY, AND PLASMA ANTI-
LYMPHOCYTE EFFECTS.
Pediatrics 45, 926-936 (1970)

62. SCHÖNEBECK, J.: 5-FLUOROCYTOSINE TREATMENT OF CANDIDOSIS OF THE URINARY TRACT AND CANDIDA INFECTION LOCALIZED ELSEWHERE.
5th Congr. Int. Soc. Human Anim. Mycol.,
Institute Pasteur, Paris, 299-300 (1971)
63. SCHÖNEBECK, J.,
STEEN, L.,
TÄRNVIK, A.: 5-FLUOROCYTOSINE TREATMENT OF CANDIDA INFECTIONS OF THE URINARY TRACT AND OTHER SITES.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6, 37-43 (1972)
64. SCHÖNEBECK, J.,
POLAK, A.,
FERNEX, M.,
SCHOLER, H.J.: PHARMACOKINETIC STUDIES ON THE ORAL ANTIMYCOTIC AGENT 5-FLUOROCYTOSINE IN INDIVIDUALS WITH NORMAL AND IMPAIRED KIDNEY FUNCTION.
Chemotherapy 18, 321-336 (1973)
65. SCHÖNEBECK, J.,
ÅNSÉHN, S.: 5-FLUOROCYTOSINE RESISTANCE IN CANDIDA SPP. AND TORULOPSIS GLABRATA.
Sabouraudia 11, 10-20 (1973)
66. SCHOLER, H.J.: CHEMOTHERAPIE VON MYKOSEN DER INNEREN ORGANE.
Schweiz. med. Wschr. 98, 602-611 (1968)
67. SCHOLER, H.J.: ANTIMYKOTIKUM 5-FLUOROCYTOSIN.
mykosen 13, 179-188 (1970)
68. SCHOLER, H.J.: EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY OF ASPERGILLOSIS; IN DE HALLER AND SUTER - ASPERGILLOSIS AND FARMER'S LUNG IN MAN AND ANIMAL.
Proc. 4th Int. Symp., Davos (1971),
136-147, Huber Bern/Stuttgart/Vienna (1974)
69. SCHOLER, H.J.: 5-FLUOROCYTOSINE -CURRENT STATUS WITH SPECIAL REFERENCE TO TOLERANCE AND DRUG RESISTANCE.
Proc. 6th Congr. Int. Soc. Human Anim. Mycol., Tokyo (1975) in press

70. SCHOLER, H.J.: GRUNDLAGEN UND ERGEBNISSE DER
ANTIMYKOTISCHEN CHEMOTHERAPIE
MIT 5-FLUOROCYTOSIN.
Chemotherapy 22, Suppl. 1, 103-146
(1976)
71. SCHOON, A.: PERSÖNLICHE MITTEILUNG (1977)
72. SEELIGER, H.P.R., DIE CANDIDA-MYKOSE.
VÖGTLE-JUNKERT, U.: Dtsch. Ärztebl. 72, 1119-1123 (1975)
73. SHADOMY, S.: IN VITRO STUDIES WITH 5-FLUORO-
CYTOSINE.
Appl. Microbiol. 17, 871-877 (1969)
74. SHADOMY, S.: FURTHER IN VITRO STUDIES WITH
5-FLUOROCYTOSINE.
Infect. Immunity 2, 484-488 (1970)
75. SHADOMY, S.: IN VITRO AND IN VIVO STUDIES ON
SYNERGISTIC ANTIFUNGAL ACTIVITY.
21st OHOLO Biological Conference,
Ma'alot/Israel, March (1976), in press
76. SHADOMY, S., IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF
SHADOMY, H.J., CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS TO
Mc CAY, J.A., AMPHOTERICIN B, HAMYCIN AND
UTZ, J.P.: 5-FLUOROCYTOSINE.
Antimicrob. Agents Chemother. 452-460
(1968)
77. SHADOMY, S., IN VIVO SUSCEPTIBILITY OF
SHADOMY, H.J., CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS TO
UTZ, J.P.: HAMYCIN, AMPHOTERICIN B AND
5-FLUOROCYTOSINE.
Infect. Immunity 1, 128-134 (1970)
78. SHADOMY, S., IN VITRO ACTIVITY OF 5-FLUORO-
KIRCHHOFF, C.B., CYTOSINE AGAINST CANDIDA AND
INGROFF, A.E.: TORULOPSIS SPEZIES.
Antimicrob. Agents Chemother. 3, 9-14
(1973)
79. SILVA-HUTNER, M., MEDICALLY IMPORTANT YEASTS.
COOPER, B.H.: In: Lenette, E.H., Spaulding E.H.,
Truant, J.P. (Ed.): Manual of Clinical
Microbiology; Amer. Soc. Microbiol.
Washington, 491-507 (1974)

80. SPELLER, D.C.E., DAVIES, M.G.: SENSITIVITY OF YEASTS TO 5-FLUORO-CYTOSINE.
J.med.Microbiol. 6, 315-321 (1973)
81. STAIB, F.: RESISTENZ VON HEFEN UND HEFE-ARTIGEN PILZEN GEGEN SCHWEFEL-SÄURE.
Z.Hyg. 145, 26-33 (1958)
82. STAIB, F.: ZUM VORKOMMEN VON PILZEN IN DUODENALGALLEN KRANKER.
Z.Hyg. 146, 397-413 (1960)
83. STAIB, F.: BEDEUTUNG VON THIAMIN (VITAMIN B₁) FÜR DIE ASSIMILIERBARKEIT VON KREATININ DURCH CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS.
Zbl.Bakt., I.Orig. 190, 115-131 (1963)
84. STAIB, F., BRAUN, H.: CANDIDA TROPICALIS BEI PATHOLOGISCHEN LUNGENBEFUNDEN.
Dtsch.med.Wschr. 86, 940-944 (1961)
85. STAIB, F., STRÖDER, J., LANGE, F.C., MATHEIS, H., SEELIGER, H.P.R.: LA SEPTICEMIE À CANDIDA DU NOUVEAU-NÉ ET DE L'ENFANT.
Bull.Soc.fr.Mycol.méd. 13, 22 (1968)
86. STAIB, F., GROSSE, G., BLISSE, A., SENSKA, M.: PROTEOLYSING CANDIDA ALBICANS STRAINS IN VITRO AND IN ANIMAL EXPERIMENTS.
Proc.2nd Int.Symp.Yeasts 1972, Univ. Tokyo press, 201-204 (1976)
87. STAIB, F., ALTMANN, G., GEIER, R., GROSSE, G., SENSKA, M.: NEW ASPECTS OF THE BIOLOGY OF CANDIDA ALBICANS IN MAN.
Proc.2nd Int.Symp.Yeasts 1972, Univ. Tokyo press, 269-274 (1976)
88. STAIB, F., ABEL, Th., GROSSE, G., ENGELBERT, B.: CANDIDA TROPICALIS ALS SEPSISER-REGER.
Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig. im Druck

89. STAIB, F.,
MISHRA, S.K.,
ABEL, Th.: SERODIAGNOSTIC VALUE OF EX-
TRACELLULAR ANTIGENS OF AN
ACTIVELY PROTEOLYSING CULTURE
OF CANDIDA ALBICANS (IMMUNDIF-
FUSION-TEST).
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. im Druck
90. STAIB, F.,
GROSSE, G.,
SCHOON, A.,
BERGER, A.,
ABEL, Th.: CRYPTOCOCCOSE, ZUFALLSDIAGNO-
SE POST MORTEM - NEUE GESICHTS-
PUNKTE ZUR PATHOGENESE.
in Vorbereitung
91. STAIB, F.: PERSÖNLICHE MITTEILUNG (1977)
92. STEER, P.L.,
MARKS, M.I.,
KLITE, P.D.,
EICKHOFF, T.C.: 5-FLUOROCYTOSINE: AN ORAL ANTI-
FUNGAL COMPOUND.
Ann. Intern. Med. 76, 15-22 (1972)
93. SYMMERS, W.St.C.: SEPTICAEMIC CANDIDOSIS. (GENE-
RALISED HAEMATOGENOUS INFEC-
TION BY CANDIDA).
Symposion on Candida infections. Ed.
Winner and Hurley, E. & S. Livingstone
Ltd., Edinburgh and London (1966)
94. TASSEL, D.,
MADOFF, M.A.: TREATMENT OF CANDIDA SEPSIS AND
CRYPTOCOCCUS MENINGITIS WITH
5-FLUOROCYTOSINE.
J. Amer. Med. Ass. 206, 830-832 (1968)
95. TITSWORTH, E.,
GRUNBERG, E.: CHEMOTHERAPEUTIC ACTIVITY OF
5-FLUOROCYTOSINE AND AMPHO-
TERICIN B AGAINST CANDIDA ALBI-
CANS IN MICE.
Antimicrob. Agents Chemother. 4, 306-
308 (1973)
96. UTZ, J.P.: FLUCYTOSINE (EDITORIAL).
New Engl. J. Med. 286, 777-778 (1972)
97. UTZ, J.P.,
BENETT, J.E.,
BRANDRISS, M.W.,
BUTLER, W.T.,
HILL, G.J.: AMPHOTERICIN B TOXICITY. Combined
clinical staff conference at the National
Institutes of Health.
Ann. Intern. Med. 61, 334-354 (1964)

106. WOODS, R.A., RESISTANCE TO POLYENE ANTI-
BARD, M., BIOTICS AND CORRELATED STEROL
JACKSON, I.E., CHANGES IN TWO ISOLATES OF CAN-
DRUTZ, D.J.: DIDA TROPICALIS FROM A PATIENT
WITH AN AMPHOTERICIN B-RESISTANT
FUNGURIA.
J.infect.Dis. 129, 53-58 (1974)
107. ZIMMERMAN, R.A., MECHANISM OF RESISTANCE TO ANTI-
MOELLERING, R.C., BIOTIC SYNERGISM IN ENTEROCOCCI.
WEINBERG, A.N.: J.Bact. 105, 873-879 (1971)
108. Ohne Autoren- ANCOTIL ROCHE.
Angabe: Wissenschaftlicher Prospekt.
Hoffmann-La Roche, Grenzach-Whylen.

7. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. vet. F. Staib danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, für die tatkräftige Unterstützung und die anregenden Diskussionen im Rahmen der Arbeit.

Herrn P. D. Dr. med. H. D. Pohle danke ich für die klinischen Angaben zu den Fällen, die in enger Zusammenarbeit mit der II. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses diagnostisch bearbeitet worden sind.

8. Lebenslauf

22. 4. 1946 als erstes Kind des Kaufmanns Heinz Abel und seiner Ehefrau Rosemarie, geb. Pflüger, in Berlin geboren,
- 1952 Einschulung in die Grundschule, Berlin-Tiergarten,
- 1958 Wechsel auf die Erich-Hoepner-Schule, altsprachliches Gymnasium in Berlin-Charlottenburg,
- 1965 Reifeprüfung,
- 1965 - 1966 Freiwilliger Grundwehrdienst bei der Bundeswehr,
- 1966 Beginn des vorklinischen Studiums an der Georg-August-Universität in Göttingen,
- 1969 Beginn des klinischen Studiums an der Freien Universität in Berlin,
- 1973 medizinisches Staatsexamen,
- 1973 Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Jüdischen Krankenhauses in Berlin (Chefarzt Dr. Graf),
- 1973 - 1974 Medizinalassistent in der II. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin (Chefarzt P. D. Dr. Pohle),
- 1974 Medizinalassistent in der Geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Krumbach (Chefarzt Dr. Oettle),
- 1974 Approbation als Arzt,
- 1974 - 1975 Assistenzarzt in der Klinischen Abteilung des Bernhard-Nocht-Institutes in Hamburg (Chefarzt Prof. Dr. Mohr),
- ab 1975 Wissenschaftlicher Angestellter in der Fachgruppe für Mykologie und bakteriologisch-serologische Diagnostik (Leiter Prof. Dr. Dr. Staib) im Robert-Koch-Institut in Berlin.

Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106 (Ecke Heubestraße) 1 Berlin 12



312 88 85
313 81 98